FACULTÉ DE MÉDECINE DE DIJON

ANNÉE 1979 - N°117

LA NOTION DE PROTECTION NEURO-VÉGÉTATIVE EN ANESTHÉSIE CHIRURGICALE

ÉTUDE FONDÉE SUR L'ANALYSE STATISTIQUE DE 26 DOSSIERS D'EXPLORATION DU SYSTÈME ADRÉNO-SYMPATHIQUE

TOME 1

THESE

PRÉSENTÉE

À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE DIJON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29 OCTOBRE 1979

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

MARC FREYSZ
INTERNE DES HÔPITAUX DE DIJON
NÉ LE 9.4.1950
À STRASBOURG (BAS-RHIN)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE DIJON

ANNÉE 1979 - N°

LA NOTION DE PROTECTION NEURO-VÉGÉTATIVE EN ANESTHÉSIE CHIRURGICALE

ÉTUDE FONDÉE SUR L'ANALYSE STATISTIQUE DE 26 DOSSIERS D'EXPLORATION DU SYSTÈME ADRÉNO-SYMPATHIQUE

TOME 1

THESE

PRÉSENTÉE

À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE DIJON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29 OCTOBRE 1979

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

MARC FREYSZ
INTERNE DES HÔPITAUX DE DIJON
NÉ LE 9.4.1950
À STRASBOURG (BAS-RHIN)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTE

M.J.B. BOUHEY : Doyen
M. A. MARIN : Assesseur
M. R. PUTELAT : Assesseur
M. J.P. DIDIER : Assesseur
M. J. GUERRIN : Assesseur

M. J. GUYOT : Professeur Honoraire
M. F. BARON : Professeur Honoraire
Mlle G. PALLOT : Professeur Honoraire

PROFESSEURS TITULAIRES

Anatomie et organogénèse : P. BARRY
Anatomie pathologique : R. MICHIELS
Biochimie : P. PADIEU
Biophysique : P. GAILLIARD
Carcinologie : F. CABANNE, Doyen Honoraire
Clinique Chirurgicale : H. VIARD
Clinique Médicale : P. CORTET
Clinique gynécologique et obstétricale : J.JAHIER
Clinique Médicale Infantile : M. ALISON
Hépato-gastro-entérologie : Cl. KLEPPING
Histologie : G. RUCART
Maladies infectieuses : F. DESTAING
Médecine Légale et toxicologie : A. MARIN
Pathologie chirurgicale : C. FERRY
Pathologie médicale : R. PUTELAT
Physiologie : J. KLEPPING
Sémiologie médicale : J.B. BOUHEY

PROFESSEURS SANS CHAIRES

Biochimie : J. DEDREUX
Carcinologie : J. GUERRIN
Chirurgie Générale : P. AUPECLE
Histologie : P. ZAHND

Médecine expérimentale Immunologie : F. MARTIN
Médecine préventive et Santé Publique, Hygiène : M. CARON
Physiologie : J.P. DIDIER
Radiologie (diagnostic) : J.P. MABILLE

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse : J.M. AUTISSIER
Anesthésiologie : B. CAILLARD
M. WILKENING
Bactériologie, virologie : A. KAZMIERCZAK
Biochimie Médicale : G. MACK
Chirurgie générale : S. BRIET
G. PIGANIOL
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire : M. DAVID
Dermatologie : D. LAMBERT
Gynécologie et Obstétrique : J.P. FELDMAN
Hématologie et Maladies du sang : J. BONHOMME
Mathématiques, statistiques informatique médicale : Mme L. DUSSERRE
Médecine interne : M. GAUDET
P. LOUIS
Néphrologie : G. RIFLE
Neurochirurgie : A. THIERRY
Neurologie : R. DUMAS
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive :
P. GRAMMONT
Parasitologie : P. CAMERLYNCK
Pédiatrie et Génétique Médicale : J.L. NIVELON
Pharmacologie : A. ESCOUSSE
Pneumologie, Phtisiologie : L. JEANNIN
Psychiatrie : P. TRAPET
Radiologie (diagnostic) : M. WEILLER
D. BINNERT
Radiologie, (Thérapie) : J.C. HORIOT
Rhumatologie : J. STRAUSS

AGREGES LIBRES

Dermatologie, Vénéréologie : J.L. CHAPUIS
Ophtalmologie : P.G. MOREAU

La Faculté de Médecine de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

J U R Y D E L A T H E S E

Président : Professeur J. KLEPPING

Membres : Professeur Agrégé B. CAILLARD

Professeur Agrégé A. ESCOUSSE

Professeur Agrégé G. RIFLE

Membre invité : Monsieur M. DALEBROUX

SERMENT D'HIPPOCRATE

Devant l'effigie d'HIPPOCRATE, en présence des Maîtres de cette Faculté et de mes condisciples.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai gratuitement mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés ; et mon état ne servira ni à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois déshonoré et méprisé de mes Confrères si n'y manque.

A MA FEMME ISABELLE

A la mémoire de mes grands-parents et de mon oncle

A mes parents
en témoignage de ma reconnaissance et de mon affection

Aux Docteurs Hubert et Nicole FREYSZ et leurs enfants

A ma soeur Josiane

A toute ma famille

A mes beaux-parents

A toute ma belle-famille

A tous mes amis :

en particulier Elisabeth et Louis
Brigitte et Tony
Lise et Robert
Elisabeth et Jean-Marie

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur J. KLEPPING

Il nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous avons eu le privilège de bénéficier de ses conseils et du travail de son service.

Nous avons été impressionné par sa grande érudition et l'étendue de sa culture.

Nous souhaitons vivement pouvoir à nouveau bénéficier de ses conseils et de l'infrastructure de son service.

Que ce travail soit pour lui un témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

A mes Maîtres et mes Juges

Monsieur le Professeur Agrégé B. CAILLARD

Il nous a accueilli avec grande bienveillance dans son service. Il nous a inspiré cette thèse.

La sureté de son sens clinique et l'étendue de ses connaissances suscitent notre admiration.

La rigueur de son enseignement constitue la base de notre formation.

Nous le prions de trouver dans cet hommage la marque de notre sincère attachement et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur Agrégé G. RIFLE

Qu'il soit remercié d'avoir bien voulu juger ce travail.

Nous avons passé dans son service deux années d'internat pleines d'enrichissement.

Nous admirons en lui la précision de son diagnostic, la rigueur de son enseignement et l'étendue de son savoir.

En témoignage de notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé A. ESCOUSSE

Nous avons eu l'honneur de travailler avec lui au cours de notre internat et avons pu apprécier sa rigueur scientifique, ses vastes connaissances et sa grande gentillesse.

Nous le remercions d'avoir bien voulu juger cette thèse.

Monsieur M. DALEBROUX

- Fonctionnaire scientifique aux Communautés Européennes
- Ingénieur agronome
- Ph.D., North Carolina State University, Raleigh, N.C., U.S.A.

Sa profonde connaissance de la Science Statistique nous a séduit.

Sans lui, ce travail n'aurait pü voir le jour.

En témoignage de notre sincère reconnaissance.

Nous le remercions d'avoir accepté de nous juger.

A ceux qui nous ont aidé dans ce travail, en particulier :

- Monsieur J.C. GUILLAND
  Ingénieur - Docteur ISBANA

Nous lui devons tous les dosages.

Nous apprécions sa grande modestie.

- Nos plus vifs remerciements :

. Aux Docteurs R. JABOEUF et C. COULON
leur aide nous a été très utile

et

. Aux :

Professeur H. VIARD

Professeur Agrégé M. DAVID

Professeur Agrégé P. GRAMMONT

Nous avons réalisé les prélèvements dans leur service.

Nous les remercions de leur bienveillance.

- Au Professeur Agrégé M. WILKENING

Il nous a toujours réservé un accueil bienveillant.
Nous admirons particulièrement son esprit de synthèse.

- Au Docteur J. VERRET

Il a guidé nos premiers pas en Anesthésiologie.
Nous admirons en lui l'étendue de ses connaissances et sa grande modestie.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX DE STRASBOURG

A NOS MAITRES D'INTERNAT DES HOPITAUX DE DIJON

Monsieur le Professeur P. CORTET
Monsieur le Professeur Agrégé L. JEANNIN
Monsieur le Professeur J.B. BOUHEY
Monsieur le Professeur Agrégé P. LOUIS
Monsieur le Docteur J. COMBET

Nous les remercions de la qualité de leur enseignement.

TOUS NOS REMERCIEMENTS :

- Au Professeur R. FREY
  Directeur de l'Institut d'Anesthésiologie de Mayence (R.F.A.)

- Au Professeur Agrégé D. ROBERT
  Service de Réanimation - Hôpital de la Croix-Rousse
  Lyon.

- Au Docteur O.M. PLANTEVIN-DIAMOND

  Consultante d'Anesthésiologie à l'Hôpital Saint-Thomas - Londres (G.B.)

et à leur équipe respective, pour l'accueil chaleureux qu'ils nous ont réservé.

AUX CHEFS DE CLINIQUE QUI NOUS ONT ENSEIGNE.

A TOUS NOS AMIS DE L'INTERNAT ET DES DEPARTEMENTS D'ANESTHESIOLOGIE DE DIJON.

AUX SECRETAIRES MEDICALES :

Leur aide nous a été précieuse. Avec nos plus vifs remerciements à :

- Madame C. ESPINOSA
- Madame F. CLAIRGIRONNET
- Madame M. MELINAND

A l'ENSEMBLE DU PERSONNEL HOSPITALIER

AUX MALADES

Je leur dédie cette thèse :

"FOR SOME MUST WATCH
WHILE SOME MUST SLEEP".

W. SHAKEPEARE.

PLAN

PREMIER TOME

INTRODUCTION

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

CATÉCHOLAMINES ET AGRESSION

PREMIÈRE ÉTUDE :
EXPLORATION FONCTIONNELLE DU SYSTÈME ADRÉNO-SYMPATHIQUE LORS DE :
- LA CHIRURGIE DU CARREFOUR AORTIQUE
- LA CHIRURGIE CARDIAQUE SOUS CIRCULATION EXTRA-CORPORELLE

DEUXIÈME ÉTUDE :
EXPLORATION FONCTIONNELLE DU SYSTÈME ADRÉNO-SYMPATHIQUE LORS DES :
- PONTAGES AORTO-CORONARIENS
- SCELLEMENTS DES PROTHÈSES DE HANCHE
- CARREFOURS AORTIQUES

CONCLUSIONS

PLAN

DEUXIÈME TOME

REMARQUES PRÉLIMINAIRES

RÉSULTATS DES EXPLORATIONS ADRÉNO-SYMPATHIQUES

MATÉRIEL ET MÉTHODES ANESTHÉSIQUES

ANALYSES STATISTIQUES PREMIÈRE ÉTUDE :
- CARREFOURS AORTIQUES
- CIRCULATION EXTRA-CORPORELLE

ANALYSES STATISTIQUES DEUXIÈME ÉTUDE :
- CATÉCHOLAMINES PLASMATIQUES TOTALES
- ADRÉNALINE PLASMATIQUE
- NORADRÉNALINE PLASMATIQUE

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

L'équilibre, à un instant donné, entre les stimuli nerveux adrénergiques et cholinergiques, détermine l'état fonctionnel de la quasi totalité des viscères humains : ce faisant, il joue un rôle majeur dans la régulation des principales fonctions physiologiques.

L'on saisit l'intérêt porté au système adréno-sympathique par l'anesthésiste réanimateur ; toutefois, l'acte chirurgical s'analyse en une agression momentanée, agression psychologique en pré-opératoire, mais également agression liée à l'incidence propre de la chirurgie et de son environnement : anesthésie, froid, manoeuvres de réanimation complexe (C.E.C...).

Les recherches concernant les réponses de l'organisme aux agressions ont débuté voici déjà un siècle et depuis longtemps, le rôle du système adréno-sympathique a été amplement démontré (Claude BERNARD, CANNON, SELYE).

De nos jours, les méthodes de dosage des catécholamines dans les humeurs, quoique encore complexes, sont devenues réalisables par un laboratoire d'exploration fonctionnelle de qualité. La question qui se pose alors est celle de savoir si cette exploration permet d'apprécier l'importance de l'agression, de l'étalonner par la réponse adréno-sympathique.

De leur côté, les anesthésiologistes sont en droit de se poser la question de savoir si l'anesthésie chirurgicale, en dehors de tout acte opératoire, entraîne par elle-même une secrétion de catécholamines ou encore si elle exagère l'importance des secrétions physiologiques.

Certes, en 1912, ELLIOTT a observé que l'inhalation d'éther ou de chloroforme diminue chez le chien ou le chat l'activité vasopressive des extraits obtenus à partir de la médullo-surrénale de ces animaux, mais c'est indiscutablement à BREWSTER (1953) que revient le mérite d'avoir prouvé que l'action dépressive cardio-vasculaire de l'éther est compensée par une augmentation réflexe du taux des catécholamines.

En troisième lieu se pose le problème d'interférences médicamenteuses entre drogues anesthésiques et catécholamines.

En 1895, OLIVER et SCHÄFFER publièrent une première observation mettant en cause l'association "anesthésique halogéné - catécholamines", laquelle relatait l'apparition d'une fibrillation ventriculaire après injection intra-veineuse d'adrénaline chez le chien anesthésié au chloroforme. On parla, par la suite, de syncope adrénalino-chloroformique.

Dans le même ordre d'idées, nombreux sont les auteurs qui constatèrent, lors d'anesthésies par inhalation, l'existence de troubles du rythme cardiaque alors qu'ils pratiquaient une injection intra-veineuse d'adrénaline. Ces notions posent le problème général des interférences médicamenteuses.

Il s'agit encore de savoir si l'anesthésie chirurgicale, dans sa globalité ou par l'un ou l'autre de ses composants, peut modifier en l'alterant ou en supprimant la réponse adréno-sympathique d'un organisme soumis à une agression chirurgicale.

Dès 1952, LABORIT et HUGUENARD introduisent cette préoccupation et créent la notion de protection

neuro-végétative par l'anesthésie, suscitant l'enthousiasme des uns, les sarcasmes et le mépris des autres. Il n'en demeure pas moins que ces travaux suscitent toujours, à l'heure actuelle, un vif intérêt, puisque le Lancet de janvier 1979 consacre son éditorial à l'effet "anti-stress" d'une technique bien codifiée, comportant de fortes doses de Fentanyl.

Ce travail a pour ambition de répondre à ces diverses questions en s'appuyant sur nombre de travaux antérieurs mais aussi sur l'apport personnel que constituent de nombreux dosages, réalisés dans le cadre du laboratoire d'exploration fonctionnelle du C.H.U. de Dijon (Pr J.KLEPPING), dans diverses situations chirurgicales. Afin de mieux cerner le sujet, un rappel de la physiologie du système adréno-sympathique nous est apparu indispensable , ainsi que le rappel du rôle de ce système dans l'agression.

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Notre objectif est de rappeler ici des notions fondamentales sur le système adréno-sympathique, concernant son organisation ainsi que ses secrétions, dont nous étudierons métabolisme et aspects physiologiques dans l'organisme. Ce chapître se terminera sur la mesure de l'activité adréno-sympathique.

I - DEFINITION

1°) Le système adréno-sympathique :

On qualifie sous le terme de système adréno-sympathique l'association fonctionnelle entre le système nerveux sympathique et la glande médullo-surrénale. L'étroite relation entre système sympathique et médullo-surrénal se fonde sur un ensemble de caractères communs : en effet, le neurone post-ganglionnaire sympathique et la cellule endocrine médullo-surrénalienne dérivent tous deux embryologiquement de la crête neurale. Ils font partie du vaste concept défini par PEARSE, le système APUD. Par ailleurs, la cellule médullo-surrénalienne et le système sympathique appartiennent au tissu chromaffine dont l'unité histologique est constituée par le granule chromaffine que l'on rencontre dans les cellules phéochromes de la médullo-surrénale, dans les terminaisons nerveuses sympathiques et au niveau de la région diencéphalique du cerveau. Enfin, les effets physiologiques sont réalisés par l'intermédiaire des catécholamines.

2°) Les catécholamines :

Le terme de catécholamine désigne l'ensemble de

trois substances : l'adrénaline, la noradrénaline et la dopamine.

Toutes trois sont en effet des dérivés 3, 4 hydroxylés de la phényléthylamine (Fig. 1). Ces composés existent dans tout le règne animal et se retrouvent avec la concentration la plus élevée dans le système nerveux central et périphérique.

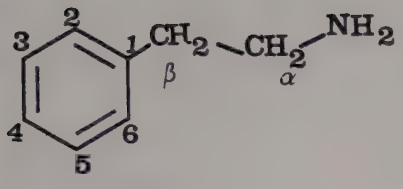
En effet, l'examen du Tableau I (d'après PEYRIN et FAIVRE) montre que la répartition des trois amines dans les divers territoires de l'organisme est loin d'être homogène. Cette topographie particulière s'accompagne d'une spécificité fonctionnelle de chacune des catécholamines dont la prédominance dans un territoire bien délimité est en relation avec son rôle physiologique.

Ainsi l'adrénaline est la seule molécule à action essentiellement hormonale ; elle provient exclusivement de la médullo-surrénale.

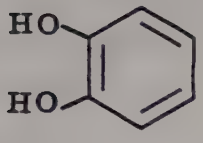
La noradrénaline, bien que stockée aussi dans les cellules chromaffines surrénaliennes est surtout le neuromédiateur des terminaisons nerveuses sympathiques. On peut aussi la considérer comme une hormone dans le cas d'une hyper-activité du système nerveux, puisqu'elle se déverse alors dans le flot sanguin (SILVERBERG et coll. 1978).

La dopamine, longtemps considérée uniquement comme le précurseur biosynthétique de l'adrénaline et de la noradrénaline, agit de surcroît comme neuromédiateur dans le système nerveux central, en particulier au niveau de la voie nigrostriée et participe à la modulation de l'activité motrice extra-pyramidale.

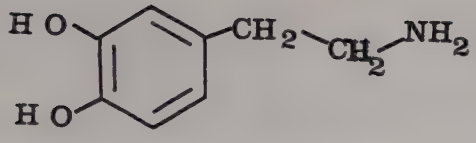
Le système adrénergique, territoire de distribution



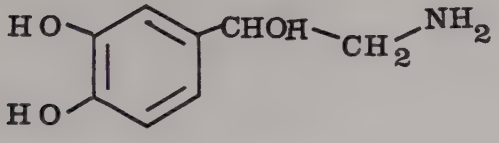
PHENYLALANINE



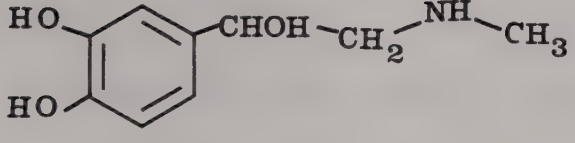
NOYAU CATECHOL



DOPAMINE



L NORADRENALINE



L ADRENALINE

FIGURE n° 1 : STRUCTURE DES CATECHOLAMINES NATURELLES
qui - dérivent de la phényléthylamine
- ont en commun le noyau catéchol

TISSU	ADRENALINE µg/g	NORADRENALINE µg/g	DOPAMINE µg/g
SURRENALES	1173	87	0,8
COEUR	0,02	0,08	-
RATE	0,18	1,04	-
POUMON	0,03	0,04	-
THYROIDE	0,04	0,27	-
TESTICULE	0,12	0,54	-
OVAIRE	0,18	0,92	-
GLANDE PINEALE	-	0,10	0,50
MOELLE EPINIERE	-	0,13	0,32
CERVEAU ENTIER	0,004	0,021	0,094
NOYAU CAUDE	-	0,04	5,74
PUTAMEN	-	0,07	8,25
PALLIDUM	-	0,02	1,01
SUBSTANCE NOIRE	-	0,07	0,38
HYPOTHALAMUS	-	1,11	1,12
LOBES CORTICAUX	-	0,02	0,07

TABLEAU I

DISTRIBUTION DES CATECHOLAMINES DANS LES TISSUS DE L'HOMME
(en µg/g de tissu)

Selon L. PEYRIN et J.M. FAIVRE 1973

de ces trois substances dans l'organisme est donc très vaste : il comprend, outre la médullo-surrénale, toutes les fibres catécholaminergiques du système nerveux sympathique et central. Ces dernières (catécholamines centrales) constituent un compartiment autonome complexe dont l'étude ne sera pas incluse dans cet exposé.

Dans le système adrénergique périphérique, les catécholamines se répartissent dans deux pools fonctionnels : l'un à caractère hormonal provenant de la médullo-surrénale, l'autre à caractère nerveux issu des terminaisons sympathiques. A ces deux grands compartiments, il faut ajouter les petites quantités de catécholamines pouvant être secrétées par les para-ganglions et surtout par le pool d'importance quantitative encore indéfinie de la dopamine intra-ganglionnaire. Ces dernières données ne seront pas évoquées dans notre exposé, puisqu'elles restent encore du domaine de la recherche fondamentale.

3°) Organisation générale du système adrénergique (PEYRIN et DALMAZ, HERMAN et CIER)

La médullo-surrénale représente une réserve massive de catécholamines, concentrées en une seule entité anatomique et disponibles pour tout tissu se trouvant en situation critique ; les terminaisons nerveuses sympathiques et les interneurones dopaminergiques des ganglions sympathiques ont une réserve en amines moindre mais suffisante pour contrôler l'activité physiologique de leurs effecteurs spécifiques pour les premières et des neurones post-ganglionnaires placés sous leur dépendance, pour les seconds. Ainsi apparaît l'opposition entre le mode d'action des hormones médullo-surrénales (A, NA) destinées à atteindre, par la voie sanguine, des récepteurs lointains, à distribution éparse et

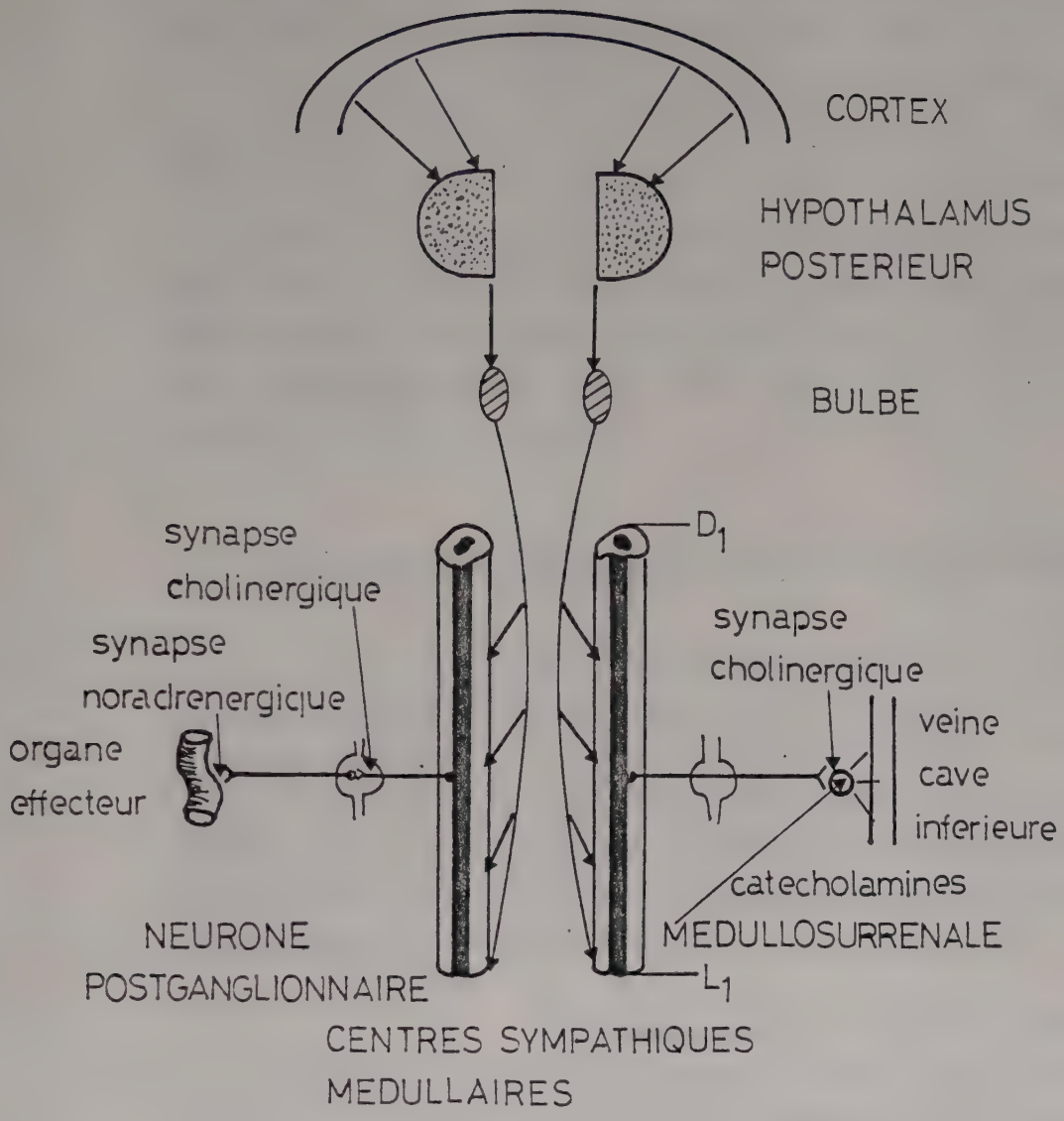


FIGURE n° 2 : ORGANISATION GENERALE DU SYSTEME ADRENERGIQUE
D'après HERMANN et CIER (1975)

celui du neuro-médiateur (NA ou DA) libéré in situ par les terminaisons catécholaminergiques pour agir sur un nombre très limité de récepteurs locaux (Fig. 2).

Examinons maintenant le métabolisme des catécholamines. Nous le verrons aux deux niveaux qui nous intéressent surtout, la médullo-surrénale et les terminaisons nerveuses sympathiques post-ganglionnaires. Les amines présentes dans chacun de ces territoires sont secrétées selon des modalités définies par leur organisation cellulaire, permettant à la fois d'expliquer leur rôle fonctionnel et les processus mis en jeu pour les inactiver.

II - BIOSYNTHESE, STOCKAGE et SECRETION DES CATECHOLAMINES

La plus grande partie des catécholamines est liée dans des structures cytoplasmiques spécifiques : granules chromaffines de la médullo-surrénale, vésicules des fibres sympathiques (HILLARP 1960, BANKS et HELLE 1971), THOENEN 1972) de taille et de densité différentes selon les tissus. Ces structures ont un rôle commun dans la synthèse, le stockage et la secrétion des catécholamines.

Une membrane très épaisse, dont le volume relatif par rapport au granule entier est de 60% environ, délimite le contenu granulaire (WINKLER 1971). Cette membrane riche en lipides et en protéines enzymatiques (dopamine β hydroxylase, Magnesium, ATPase, cytochrome b) joue sans doute un rôle essentiel dans les mouvements des catécholamines entre le cytoplasme et le milieu granulaire. Les catécholamines granulaires sont en majeure partie liées dans des complexes jouant le rôle de mise en réserve et de protection des amines.

La nature des complexes de liaison (avec ou sans ATP) détermine plusieurs pools intra-granulaires de catécholamines, dont la disponibilité à la stimulation secrétoire est différente.

Voyons maintenant, après un rappel anatomique et embryologique, la biosynthèse, le stockage et la secrétion au niveau de la médullo-surrénale.

1°) Au niveau de la médullo-surrénale :

a) Rappel anatomique et embryologique :

Les glandes surrénales, situées au-dessus des reins, sont formées d'une zone corticale et d'une zone médullaire, ou médullo-surrénale.

Elles se composent de travées de cellules polyedriques dites chromaffines, ces dernières étant colorées spécifiquement par les sels de chrome (VULPIAN), cellules dont nous verrons ensuite les caractéristiques spécifiques.

L'innervation est assurée par des neurones sympathiques pré-ganglionnaires cholinergiques empruntant la voie des nerfs splanchniques thoraciques et lombaires.

La vascularisation de la glande surrénale consiste en trois artères venant de l'artère diaphragmatique supérieure, de l'aorte et de l'artère rénale dont les ramifications atteignent la médullaire après passage dans la corticale (GAGNON, 1957).

Le drainage veineux aboutit à la veine cave inférieure à droite, à la veine rénale à gauche.

Du point de vue embryologique, les cellules de la médullo-surrénale dérivent des cellules sympathiques primitives, les sympathogonies qui se développent au niveau de la crête neurale, donnant ensuite les sympathoblastes qui sont l'ébauche des cellules des ganglions sympathiques et les phéochromoblastes donnant naissance aux cellules médullo-surrénaliennes. Les cellules sympathiques primitives prédominent dans la médullo-surrénale à la naissance. Elles maturent lentement en cellules chromaffines en même temps que se développe la capacité de secrétion d'adrénaline en plus de la noradrénaline.

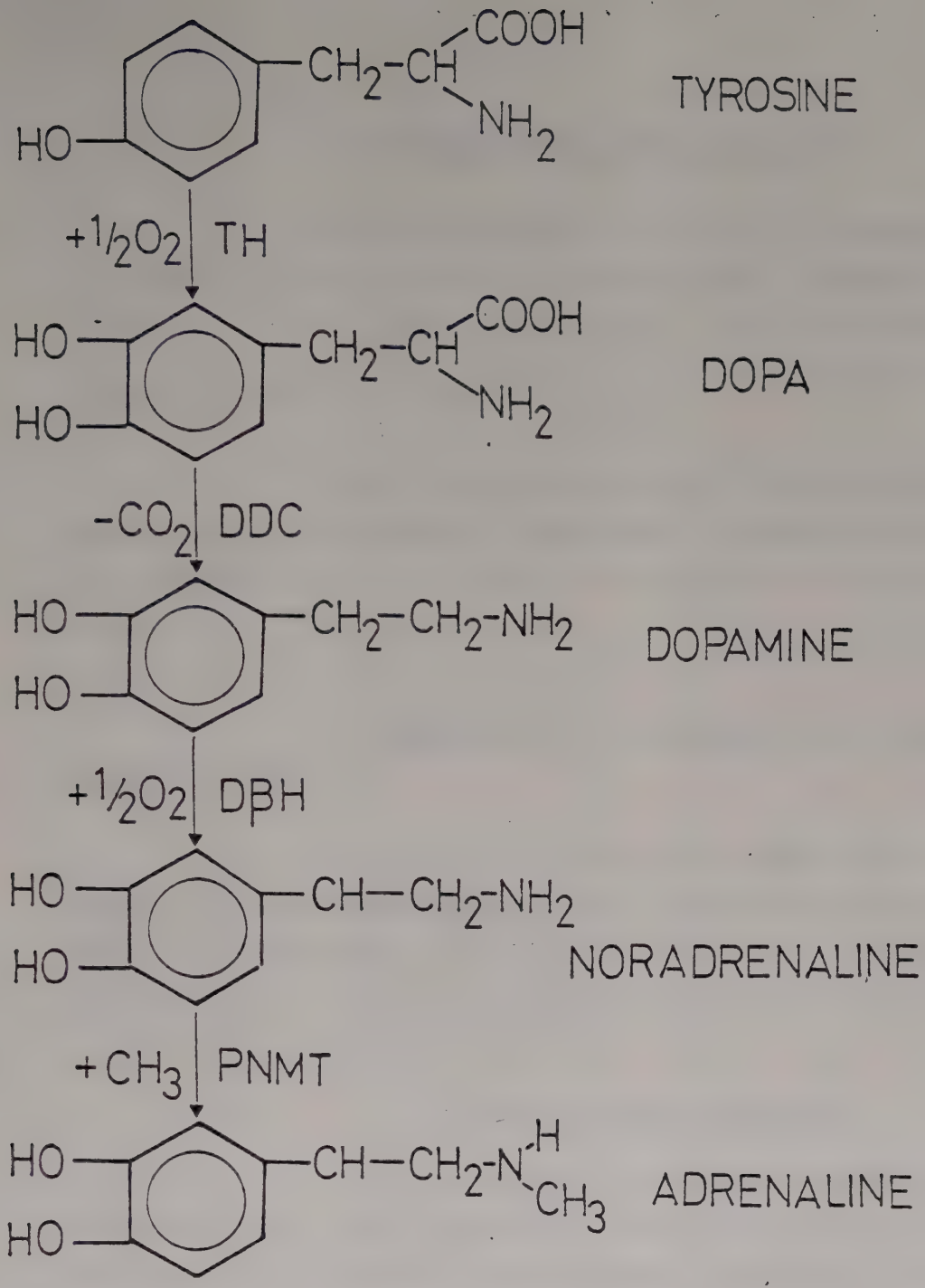
Embryologiquement, la médullo-surrénale est donc analogue aux cellules post-synaptiques du système nerveux périphérique.

b) Biosynthèse des catécholamines :

La synthèse se réalise au niveau des cellules chromaffines de la médullaire. Elle est mieux connue depuis l'utilisation de traveurs radio-actifs (UDENFRIEND). Puis les différents enzymes impliqués ont été caractérisés et isolés (BLASCHKO 1942, NAGATSU, HOLTZ 1939, GOODALL et KIRSHNER 1957, AXELROD 1959). Les principales étapes de cette transformation sont les suivantes (Fig. 3).

Comme la plupart de ces enzymes sont relativement peu spécifiques, d'autres voies de biosynthèse ont été décrites. Elles sont secondaires et ne seront pas envisagées ici .

Nous insisterons simplement sur la réaction de β hydroxylation de la dopamine en noradrénaline, catalysée par la dopamine β hydroxylase qui a lieu non pas dans le cytosol mais à l'intérieur des granules de stockage (KIRSHNER 1967, 1974, HARTMAN et UDENFRIEND 1972, WINKLER et al 1972).



ENZYMES ET LEURS COFACTEURS

1 - Tyrosine hydroxylase (Fe^{++}, pteridine réduite)
2 - Dopadécarboxylase (Phosphate de pyridoxal)
3 - Dopamine β hydroxylase (acide ascorbique)
4 - Phenylethanolamine N-Methyl transferase (S adenosyl-méthionine)

FIGURE n° 3 : PRINCIPALES ETAPES DE LA BIOSYNTHESE DES CATECHOLAMINES

c) Stockage des catécholamines :

Schématiquement, la cellule chromaffine contient deux types de granules dont 80% sont "lourds" et 20% "légers". A l'intérieur des premiers, les catécholamines sont liées à l'ATP et à des protéines spécifiques, les chromagranines, dans un complexe stable.

Dans les granules légers, pauvres en ATP, les amines sont probablement liées à des phospholipides. Rappelons que dans les deux types de granules, on retrouve de la dopamine β hydroxylase.

d) Régulation de la synthèse des catécholamines (J. HANOUNE)

On décrit trois types de régulation de la biosynthèse des catécholamines : une régulation hormonale et une régulation nerveuse, toutes deux portant sur la concentration des enzymes, et une régulation locale, jouant uniquement sur l'activité de ces enzymes (FULLER 1973).

- La régulation hormonale :

L'action de la cortico-surrénale est classique. Dès 1965, WURTMAN et AXELROD ont montré que la suppression de la secrétion endogène de glucocorticoïdes par administration de dexamethasone ou hypophysectomie entraînait une chute du taux de phényléthanol amine N méthyl transferase. Cet effet est réversible par administration d'ACTH ou de très fortes doses de gluco-corticoïdes. Les glucocorticoïdes stimulent donc la synthèse mais ne le font qu'à concentration très élevée. Il est probable qu'une telle concentration locale de cortisol est assurée par le système porte surrénalien (Fig. 4 selon KOPIN 1976). Le maintien d'une

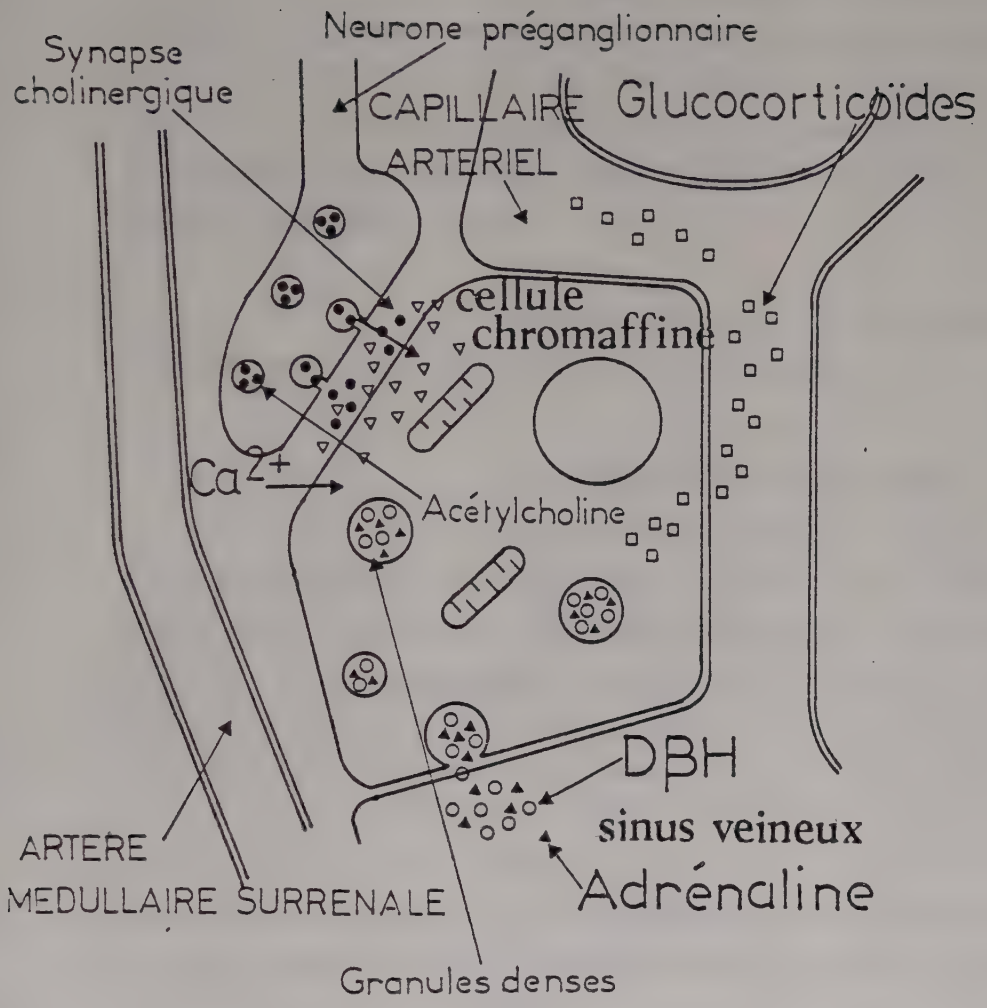


FIGURE n° 4 : RELATION FONCTIONNELLE ENTRE LA CORTICO ET LA MEDULLO-SURRENALE (selon KOPIN 1976)

n.b. granules "denses" = granules "lourds"

concentration normale en enzyme dépend chez l'homme de la présence de stéroïdes. Par contre, un hyperfonctionnement cortico-surrénalien ne peut augmenter davantage le taux de phényl ethanolamine N méthyl transferase.

Deux autres enzymes de la voie de biosynthèse augmentent également par l'administration de glucocorticoïdes. Il s'agit de la tyrosine hydroxylase et de la dopamine β hydroxylase qui semblent aussi être règlées par le système de l'AMP cyclique (GEWIRTZ et coll. 1970, WEINHILBOUM et AXELROD 1971).

En fait, ces activités enzymatiques dépendent surtout de la commande nerveuse.

- La régulation nerveuse :

Le système nerveux n'est pas nécessaire à la biosynthèse de l'adrénaline qui peut s'effectuer dans des tissus dénervés (TOURNADE, MALMEJAC). En revanche, il joue un rôle modulateur essentiel. En effet, on sait depuis quelques années que la stimulation prolongée des nerfs splanchniques provoque une augmentation de la synthèse et de secrétion des catécholamines, liée à une augmentation de la synthèse de trois des enzymes de la voie de biosynthèse : la tyrosine hydroxylase, la dopamine β hydroxylase et la phenyl-ethanolamine N methyl transferase (MOLINOFF et coll. 1970, MUELLER et coll. 1969).

Toutes les autres situations expérimentales aboutissant à une augmentation de l'activité nerveuse cholinergique pré-ganglionnaire entraînent les mêmes effets (réserpine, phenoxy-benzamine, 6 hydroxydopamine).

Le mécanisme même de l'augmentation de la synthèse des enzymes est encore mal connu.

- La régulation locale :

Elle est de type "rétro-action négative" et joue sans doute à plusieurs niveaux.

L'inhibition par la noradrénaline de la tyrosine hydroxylase est classiquement la seule étape limitante de la voie de biosynthèse.

Elle ne semble intervenir in vivo que lors de la stimulation nerveuse aiguë de la médullo-surrénale.

Il est probable qu'un même type de rétro-action existe au niveau de la dopamine β hydroxylase et au niveau de la phényl ethanolamine N methyl transferase. Enfin, il nous semble intéressant de résumer dans le tableau II les inhibiteurs pharmacologiques des enzymes de la voie de biosynthèse.

e) Secrétion :

La libération des catécholamines dans le sang s'effectue par un processus d'exocytose, (DE DUVE 1963).

La membrane du granule devient contiguë avec la membrane cytoplasmique et, tandis qu'elle reste dans le cytoplasme, tout le contenu du granule est déversé dans le sang : catécholamines, dopamine β hydroxylase, chromagranine et ATP. Cette secrétion se fait donc selon la loi du tout ou rien. Le granule de stockage est alors probablement dégradé. La synthèse de nouveaux granules est indispensable à une reprise efficace de la synthèse des catécholamines. Ce processus d'exocytose se déclenche par la libération dans la médullo-surrénale du médiateur pré-ganglionnaire, l'acé-

tyroxine hydroxylase	. α methyl tyrosine . 3 halo α methyltyrosine . autres analogues de substrats
dopamine β hydroxylase	. dithiocarbamates thio-urées disulfiram
phenylethanolamine N methyltransferase	. 3-4 dichloro-amphétamine . benzylamines halogenées

TABLEAU II

INHIBITEURS PHARMACOLOGIQUES DES ENZYMES DE LA VOIE DE BIOSYNTHESE

tylcholine. En effet, l'acétylcholine suscite dans la cellule un ensemble complexe de réactions, décrit depuis les travaux de DOUGLAS et RUBIN (1963) sous le nom de couplage stimulation - secrétion. Un stimulus nerveux d'intensité suffisante est nécessaire pour provoquer la secrétion surrénalienne correspondant à la déplétion d'un nombre entier de granules chromaffines.

L'action de l'acétylcholine paraît liée à une augmentation du transfert de sodium et surtout de calcium ionisé vers l'intérieur de la cellule chromaffine. Il semble qu'il s'agisse d'un mécanisme nécessitant l'intégrité des protéines microsomiales.

En effet, la libération des catécholamines est inhibée par l'action des alcaloïdes dépolymérisants (colchicine, vinblastine) (SHELANSKY - TAYLOR 1967). Le rôle du reticulum endoplasmique est donc probable.

Nous insisterons surtout sur l'importance de la concentration de calcium ionisé dans la cellule chromaffine. En effet, la quantité de catécholamines secrétées au cours de la stimulation est directement proportionnelle à cette concentration.

Tous les facteurs (potassium, magnésium, baryum, strontium) agissant sur cet élément peuvent modifier la secrétion glandulaire en catécholamines (DOUGLAS 1966).

Contrairement à la stimulation observée au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques, les catécholamines secrétées par la médullo-surrénale représentent une perte nette pour la glande, le processus de recaptage étant très peu intense au niveau des granules chromaffines (BLASCHKO 1968).

C'est essentiellement de l'adrénaline qui est ainsi secrétée, puisque VON EULER a montré que la surrénalectomie bilatérale entraînait une disparition quasi totale de l'adrénaline excrétée dans l'urine sans modification ou du moins peu de variations du taux de noradrénaline urinaire. L'adrénaline représente en effet plus de 90% de la secrétion de base et est secrétée préférentiellement dans tous les cas de mise en jeu intensifiée du système adrénosympathique (KLEPPING 1955, 1957).

f) Régulation de la secrétion :

La régulation de la secrétion d'adrénaline est neurogène. De nombreux stimuli physiologiques augmentent la secrétion d'adrénaline : l'hypoglycémie (CANNON, Mac IVER et BLISS 1924), le stress émotionnel (CANNON et DE LA PAZ 1911), l'hypotension (BEDFORD et JACKSON 1916), l'asphyxie et l'hypoxie (HOUSSAY et MOLINELLI 1926), le froid (LEDUC J. 1961) et l'exercice musculaire (VON EULER - U.S. 1974).

Ces réponses sont bloquées par la dénervation de la médullo-surrénale ; le mécanisme de secrétion passe donc par les nerfs splanchniques. L'activité des nerfs splanchniques est contrôlée par les centres supérieurs du système nerveux central, bien que les voies efférentes soient encore mal connues. Il semble qu'il s'agisse d'une voie finale commune, provenant de l'hypothalamus et/ou du mésencéphale. L'hypothalamus est un site important de régulation de l'activité de la médullo-surrénale.

En effet, la stimulation de l'hypothalamus entraîne une augmentation de la secrétion des catécholamines par la glande surrénale (USDIN, KNETNANSKI et KOPIN 1976), FOLKOW et VON EULER 1954). Le noyau arciforme paraît également jouer un grand rôle (USDIN, KVETNANSKY, KOPIN 1976).

En dehors d'un effet freinateur central à point de départ sino-carotidien et aortique exercé par les catécholamines elles-mêmes (MALMEJAC 1951 b), on ne connaît pas de facteur physiologique d'inhibition locale de la sécrétion médullo-surrénale.

On conçoit que des stimuli répétés et intenses puissent conduire à une déplétion importante de la médullo-surrénale. Cependant, l'épuisement des réserves en catécholamines n'est jamais atteint (ELIOTT 1912, HERMAN et coll. 1975), car la décharge hormonale entraîne une accélération de la synthèse.

Examinons maintenant la biosynthèse, le stockage et la secrétion des catécholamines au niveau des terminaisons nerveuses post-ganglionnaires sympathiques.

2°) Biosynthèse, stockage et secrétion au niveau des terminaisons nerveuses des neurones post-ganglionnaires sympathiques :

Nous ne reverrons pas les notions embryologiques, mais il nous semble indispensable de faire un bref rappel histologique.

a) Rappel histologique :

On admet que dans le système sympathique périphérique la synapse ganglionnaire siège en général dans une région éloignée de l'organe effecteur ; les fibres post-ganglionnaires sont donc longues.

Ce neurone consiste en un corps cellulaire formant une synapse avec une fibre pré-ganglionnaire et en un long axone se ramifiant en de multiples terminaisons nerveuses (Fig. 5). Ces terminaisons contiennent un grand nombre de varicosités qui se distribuent aux cellules effec-

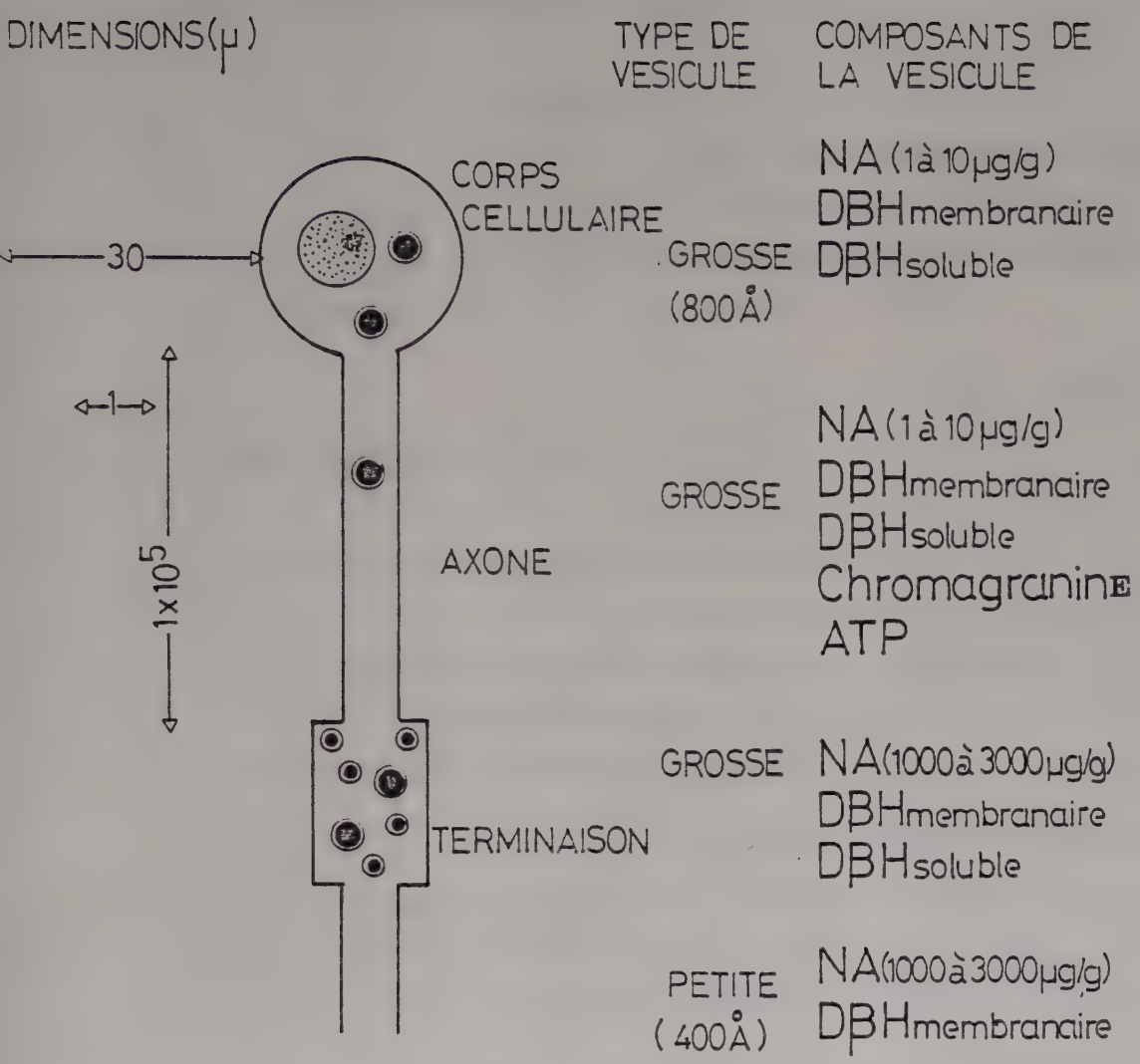


FIGURE 5 : DIMENSIONS D'UN NEURONE POST-GANGLIONNAIRE DU SYSTEME SYMPATHIQUE ET REPARTITION DE LA NORADRENALINE.
D'APRES GEFFEN et LIVETT (1971)

trices au niveau desquelles elles libèrent leur neuromédiateur, stocké et synthétisé dans les vésicules synaptiques, lors de la stimulation sympathique.

b) Stockage :

Le développement des techniques de microscopie électronique a permis de mettre en évidence trois types de vésicules intra-neuronales (VON EULER et SWANBECK 1964, DE ROBERTIS 1966 , GRILLO 1966).

- des grosses vésicules, denses aux électrons (diamètre moyen : 700 A°)

- des vésicules plus petites, également denses aux électrons (diamètre moyen : 400 A°).

- d'autres vésicules presque identiques aux précédentes mais de composition différente, correspondant aux organites de stockage de la noradrénaline fixée par processus de recaptage (IVERSEN 1967).

Ces différents types de vésicules ont une répartition topographique inégale (Tableau III). Les grosses vésicules se trouvent tout le long du neurone, tandis que les petites vésicules sont étroitement localisées aux terminaisons.

Les grosses vésicules sont en effet synthétisées au niveau du corps cellulaire en même temps que la dopamine β hydroxylase neuronale et les autres enzymes de la biosynthèse : tyrosine hydroxylase et dopadécarboxylase. Elles sont ensuite transportées vers les terminaisons neuronales par le flux axonal (DAHLSTROM 1971). Ainsi s'individualise le rôle carrefour de l'axone, entre les deux extrémités fonctionnelles du neurone, le corps cellulaire et la terminaison. C'est WEISS en 1961 qui, le premier, attribua à l'axone ce double rôle de conduction : propagation des influx nerveux et transport sous forme d'un flux continu et bidi-

	Tissu	Type de vésicules	Taille (Å)	Composition	NA/mg
Nerf splénique		Vésicules			
	Corps cellulaires	grosses-lourdes	787	NA DBH	1-10μg
	Axone	grosses lourdes	700	NA DBH Chromagranine ATP	1-10μg
	Terminaison	grosses-lourdes	700	NA DBH	1000-3000μg
	Varicosité	petites-légères	443	NA DBH	

NA : Noradrénaline

DBH : Dopamine β hydroxylase

TABLEAU III .

PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DES VESICULES DE STOCKAGE DES CATECHOLAMINES DANS LES FIBRES SYMPATHIQUES ADRENERGIQUES DES MAMMIFERES

Selon PEYRIN et DALMAZ

rectionnel des structures et des substances synthétisées vers le pôle effecteur. Ce rôle fut confirmé par l'usage des traceurs radio-actifs (DROZ et LEBLOND 1963).

Au cours du transport axonal des grosses vésicules, une première synthèse intra-vésiculaire de noradrénaline a lieu, mais la plus grande partie du neuro-médiateur libéré est synthétisée au niveau des varicosités terminales (LIVETT et coll. 1968, GERVIRTZ et KOPIN 1970).

c) Synthèse :

Le schéma métabolique de la synthèse vésiculaire de noradrénaline est strictement identique à celui décrit pour la médullo-surrénale (Fig. II). La régulation à type de "rétro-action négative" est également valable à ce niveau.

d) La secrétion (PEYRIN et DALMAZ)

La libération de la noradrénaline à partir des terminaisons nerveuses se fait au contact même de l'effecteur, par un processus d'exocytose (AXELROD, WEINSHILBOUM 1972). Elle est induite par la dépolarisation de la membrane neuronale par un influx nerveux (SMITH et WINKLER 1972).

La libération du neuro-médiateur obéit à une loi quantitative mais, à la différence de ce qui est observé dans le cas des granules chromaffines, la quantité de neuro-médiateur libérée par stimulus correspond seulement à une fraction du contenu total vésiculaire (entre 2,5 et 60% selon la fréquence du stimulus mis en jeu) (SMITH et WINKLER 1972). Cette secrétion partielle, parfaitement compatible avec la proximité du lieu d'action du médiateur, permet d'économiser les réserves intra-vésiculaires, lesquelles restent disponibles pour les stimuli ultérieurs. Plusieurs stimuli

sont donc nécessaires pour vider tout le contenu d'une vésicule sympathique, dont la durée de vie est de plusieurs semaines.

L'étude de la cinétique de la noradrénaline intra-neuronale a permis de mettre en évidence deux pools distincts à la fois par leur turn over et par leur réponse à la stimulation nerveuse et aux drogues dépletentes :

- un pool de stockage, correspondant aux grosses vésicules,synthétisé dans le corps cellulaire et peu mobilisable par la stimulation nerveuse, et

- un pool plus mobile, rapidement renouvelable, qui est constitué par des vésicules de petite taille, pouvant d'une part refixer la noradrénaline libérée et reprise par le neurone, et d'autre part synthétiser celle-ci à partir de la dopamine.

Ce phénomène apparaît jouer un rôle majeur pendant les périodes d'hyper-activité adrénosympathique (WEINER et RABADJIJA 1968).

Voyons maintenant le mécanisme de cette exocytose. Le potentiel d'action, après avoir dépolarisé la membrane, détermine l'entrée des ions calcium dans le neurone. Cet influx de calcium est suivi de la fusion de la membrane vésiculaire et de la membrane synaptique : le contenu vésiculaire (noradrénaline, chromagranine, dopamine β hydroxylase) est alors extrudé dans l'espace synaptique, entre les varicosités des terminaisons nerveuses et les cellules cibles (Fig. 6).

L'inter-action de la noradrénaline avec les récepteurs spécifiques post-synaptiques situés sur le membrane plasmique des cellules cibles initie les effets biolo-

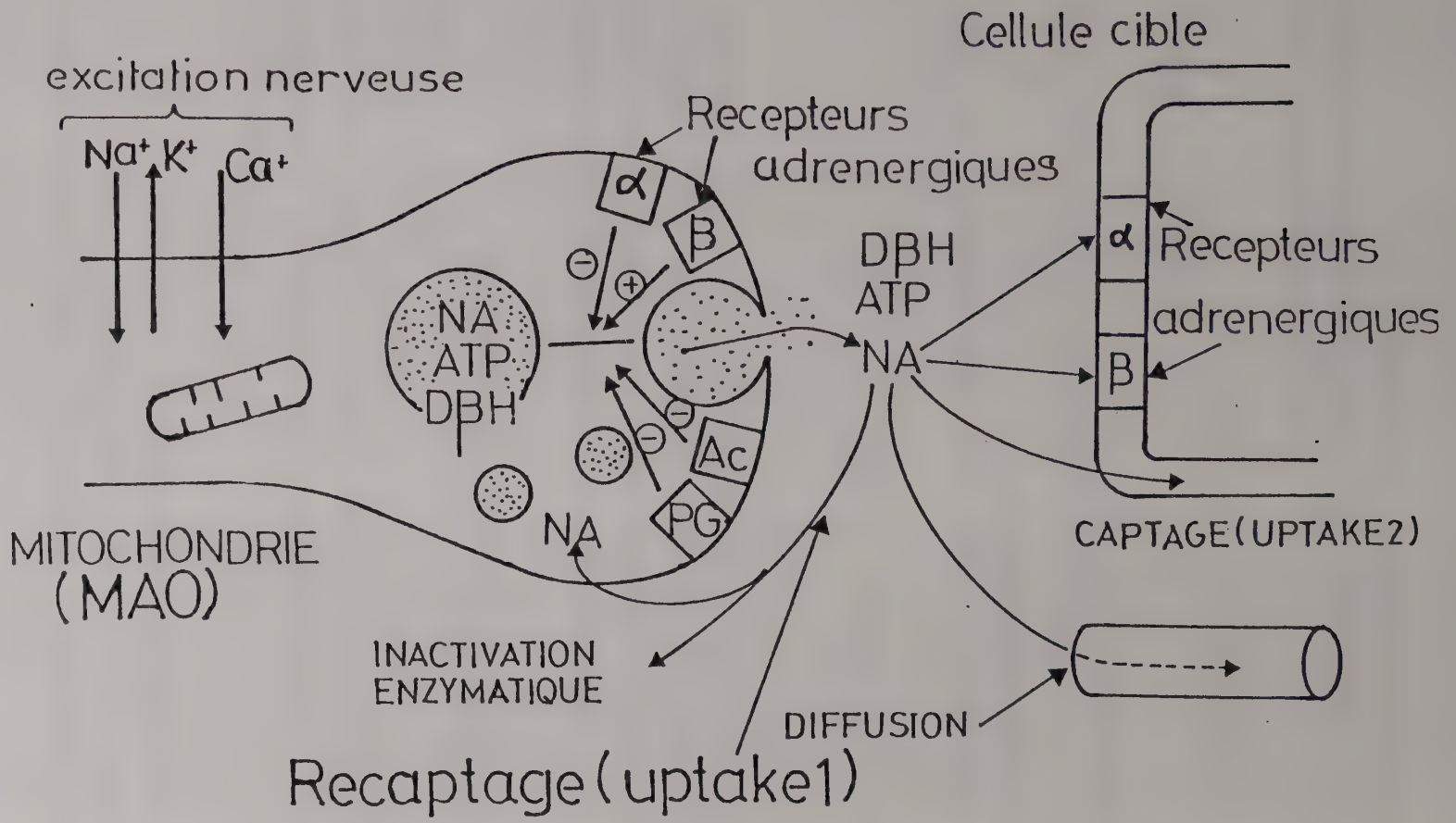


FIGURE n° 6 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA TERMINAISON NERVEUSE SYMPATHIQUE PERIPHERIQUE

giques. Les études pharmacologiques d'AHLQUIST en 1948 ont permis d'individualiser deux types, alpha et beta, de récepteurs post-synaptiques (ou post-jonctionaux).

Au moment de la réponse physiologique, deux types de mécanismes entrent en jeu pour mettre un terme ou moduler cette réponse (Fig. 6) :

- d'une part, des facteurs d'inactivation du médiateur libéré :

. soit par altération de sa structure chimique (INACTIVATION ENZYMATIQUE)

. soit par soustraction de l'espace synaptique (INACTIVATION PHYSIQUE) par recaptage neuronal ou cellulaire.

Nous y reviendrons ultérieurement.

- d'autre part, des facteurs locaux qui empêchent la libération excessive de neuro-médiateur et par là constituent des éléments d'arrêt de la réponse physiologique. Enfin, l'excès de neuro-médiateur diffuse vers les liquides extra-cellulaires et la circulation.

e) Facteurs locaux d'inhibition de la secrétion :

Ces facteurs de contrôle sont surtout les ions Ca^{++}, les récepteurs présynaptiques mais aussi les prostaglandines, l'acétylcholine des terminaisons ; l'angiotensine II, l'adénosine.

- Le rôle du calcium ionisé :

Les modifications de la répartition du calcium ionisé entre la terminaison nerveuse, l'espace synap-

tique et la cellule effectrice joue un rôle clé à la fois dans la libération de la noradrénaline et dans l'arrêt de la secrétion (HUKOVIC MUSCHOLL 1962, SMITH et WINKLER 1972).

En effet, l'influx calcique au niveau de la membrane axonale, faisant suite à la dépolarisation de la terminaison nerveuse, provoque la libération du médiateur à partir de ses sites de stockage (IVERSEN 1967, HAGGENDAL. 1970, VON EULER 1970).

Il s'ensuit un appauvrissement en ion calcium de l'espace présynaptique qui ne peut plus satisfaire les besoins des cellules effectrices. Une compétition vis à vis du calcium ionisé s'établit alors, aboutissant à la création d'un flux calcique dans le sens terminaison nerveuse - cellule post-synaptique. Il va en résulter une diminution de la concentration neuronale en calcium ionisé et l'arrêt de la libération de noradrénaline (HAGGENDAL 1970).

Des observations récentes (LANGER 1976) montrent qu'un autre type de régulation intervient. Il s'agit de l'inter-action de la noradrénaline avec des récepteurs α et β adrénergiques situés sur les terminaisons nerveuses sympathiques présynaptiques.

- Rôle des récepteurs adrénergiques présynaptiques (ou préjonctionnaux)

La libération de noradrénaline à la suite de la stimulation nerveuse sympathique périphérique est régulée par un rétro-contrôle négatif dépendant des récepteurs α adrénergiques présynaptiques (LANGER et ADLER 1971).

En effet, lorsque la concentration en noradrénaline atteint un certain seuil au niveau de l'espace synaptique, il y a stimulation des récepteurs α présynaptiques, entraînant une inhibition de la sécrétion.

De nombreuses études ont confirmé cette hypothèse :

1) La stimulation des récepteurs α adrénergiques diminue la sécrétion de noradrénaline lors de la stimulation nerveuse (FARNEBO et HAMBERGER 1971).

2) Le blocage des récepteurs présynaptiques par la phentolamine ou la phenoxybenzamine augmente la sécrétion de noradrénaline et de la dopamine β hydroxylase lors de la stimulation nerveuse, quel que soit le type (α ou β) de récepteurs post-synaptiques initiant la réponse physiologique (LANGER 1970).

3) La notion de concentration - seuil de noradrénaline dans la fente synaptique a été étayée par l'expérience suivante : chez l'animal prétraité par la réserpine, laquelle entraîne une déplétion des réserves de noradrénaline, l'efficacité de la phenoxybenzamine à augmenter la sécrétion de noradrénaline et de dopamine β hydroxylase lors de la stimulation nerveuse, n'existe plus (ENERO et LANGER 1972).

4) On ne peut envisager une identité entre les récepteurs α pré et postsynaptiques. En effet, bien que les deux soient stimulés par les agonistes α et bloqués par les antagonistes α, DUBOCOVICH et LANGER n'en ont pas moins montré, en 1974, que la phenoxybenzamine est trente fois plus active dans le blocage des récepteurs postsynaptiques que dans celui des récepteurs présynaptiques. Ceci fait que le mécanisme de rétro-contrôle négatif se déclenche lorsque la concentration de noradrénaline, présente dans la fente synaptique, est celle qui sature les récepteurs alpha adrénergiques postsynaptiques (MEYER 1979). Une étude in vitro de MEYER et de ses collaborateurs a permis

d'évoquer également une différence de liaison de la noradrénaline au niveau des deux récepteurs.

Il semble qu'au niveau du récepteur postsynaptique, la noradrénaline se lie selon la loi d'action de masse ; par contre, il existerait au niveau de sa liaison avec le récepteur présynaptique, une coopérativité positive, ce qui devrait augmenter l'efficacité de l'inhibition exercée par les récepteurs.

D'autres différences existent entre ces deux ensembles :

5) En effet, la destruction des récepteurs alpha adrénergiques postsynaptiques laisse intacts les récepteurs présynaptiques. A l'inverse, la dénervation supprime électivement l'activité des récepteurs présynaptiques (STAUDICH et SHAFER).

6) Il existe une différence d'affinité des deux récepteurs aux antagonistes et aux agonistes alpha adrénergiques (STARKE 1974, Tableau IV).

Ces notions nous semblent fondamentales pour la pharmacologie clinique. Il est maintenant évident que, chez l'homme, des récepteurs alpha-adrénergiques présynaptiques sont présents dans les nerfs vaso-constricteurs innervant les artères et les veines périphériques (STJARNE et GRIPE 1973, STJARNE et BRUNDIN 1977).

Les résultats des travaux de LANGER et de ses collaborateurs suggèrent que l'excitation des récepteurs alpha-adrénergiques présynaptiques réduirait la sécré-

AFFINITE PREFERENTIELLE POUR	LE RECEPTEUR PRESYNAPTIQUE	LE RECEPTEUR POST-SYNAPTIQUE
AGONISTES α	. CLONIDINE . α METHYLNORADRENALINE . OXYMETAZOLINE	NORADRENALINE
ANTAGONISTES α	YOHIMBINE PIPEROXANE	PRAZOSINE A.R.C. 239 PHENOXYBENZAMINE

TABLEAU IV

AFFINITE PREFERENTIELLE DES AGONISTES ET ANTAGONISTES α POUR LES RECEPTEURS PRE- ET POST-SYNAPTIQUES

selon STARKE et collaborateurs

tion de noradrénaline en diminuant la quantité de calcium ionisé disponible pour le couplage excitation - secrétion. LANGER émet par ailleurs une hypothèse qui, si elle se vérifie, nous semble intéressante à connaître pour l'anesthésiste réanimateur : en effet, la stimulation ou le blocage chronique des récepteurs alpha-présynaptiques pourrait changer leur sensibilité au neuro-médiateur, comme cela se voit pour le récepteur post-synaptique.

Ce mécanisme d'arrêt de la secrétion de noradrénaline et le recaptage neuronal ont tous deux la même finalité. Il apparaît que le mécanisme de régulation par l'excitation des récepteurs présynaptiques est maximal dans les tissus où l'espace synaptique est large, et qu'inversement, le mécanisme de recaptage neuronal est maximal dans les tissus où la fente synaptique est étroite (MEYER 1979).

De même que celle du récepteur, la présence de β récepteurs présynaptiques semble bien démontrée au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques périphériques (LANGER et coll. 1974), en particulier dans les nerfs vaso-constricteurs humains (STJARNE et BRUNDIN 1976 in LANGER 1979).

Ceux-ci exerceraient un mécanisme de rétro-contrôle positif de la secrétion. En présence de faibles concentrations intrasynaptiques de noradrénaline, les β récepteurs sont activés et il s'ensuit une augmentation de la libération du neuro-médiateur.

Leur existence a été prouvée par l'augmentation de la libération de noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses, augmentation provoquée par l'isoproterenol, laquelle possède une activité beta-agoniste spécifique (CELUCH, DUBOCOVICH et LANGER 1976). Cet effet de renforcement est observé in vitro et in vivo avec de faibles

concentrations d'isoproterenol, inférieures à celles qui stimulent les récepteurs β adrénergiques postsynaptiques.

De très nombreuses expériences suggèrent que l'effet beta adrénergique présynaptique est medié par l'adénylcyclase. L'augmentation de la libération de noradrénaline à partir des terminaisons nerveuses résulterait alors d'une augmentation de leur concentration d'Amp cyclique (LANGER, 1979). Les agents beta-bloquants peuvent inter-agir avec les récepteurs beta-adrénergiques : l'administration répétée de propanolol, de métoprolol ou de practolol réduit les effets vasopresseurs d'une stimulation nerveuse sympathique préganglionnaire sans modification concomittante de la sensibilité des récepteurs adrénergiques post-synaptiques (MEYER 1979).

On peut donc envisager la régulation de l'activité des terminaisons nerveuses de la manière suivante :

1) Au début de la sécrétion noradrénergique consécutive à la stimulation nerveuse, il y a inter-action avec les récepteurs béta-adrénergiques présynaptiques : il s'ensuit un renforcement de la libération de noradrénaline dans la fente synaptique.

2) Le neuromédiateur agit ensuite avec ses récepteurs postsynaptiques.

3) Lorsque la concentration de noradrénaline devient saturante pour les récepteurs postsynaptiques, le transmetteur inter-agit avec les récepteurs alpha présynaptiques. D'où freination de la libération de noradrénaline.

La réalité d'une telle régulation

semble corroborée par le fait que des concentrations de noradrénaline cent fois plus grandes sont nécessaires pour stimuler les récepteurs présynaptiques par rapport à celles nécessaires pour stimuler les récepteurs postsynaptiques (ADLER-GRASCHINSKI et LANGER 1975).

Il est intéressant de noter que de très faibles contrations d'adrénaline peuvent activer les récepteurs β présynaptiques entraînant une augmentation de noradrénaline libérée lors de la stimulation (LANGER 1979). Il est cependant possible que l'adrénaline circulante soit le stimulus principal déclenchant, dans des conditions physiologiques, le mécanisme de facilitation dont les récepteurs β adrénergiques seraient les médiateurs (LANGER 1979). Ces derniers pourraient être d'une importance particulière lorsque le niveau d'adrénaline circulante est élevé, de façon aiguë ou chronique (LANGER 1979). On pourrait alors admettre que dans le stress, des niveaux élevés d'adrénaline circulante ainsi que l'adrénaline libérée en même temps que la noradrénaline par des impulsions nerveuses, puissent augmenter l'activité nerveuse sympathique en stimulant directement les récepteurs β adrénergiques (LANGER 1979). Dans ces conditions, le blocage des récepteurs beta-adrénergiques facilitateurs présynaptiques réduirait le tonus sympathique et supprimerait le cercle vicieux : augmentation du taux d'adrénaline circulante - augmentation de la transmission nerveuse sympathique (LANGER 1979).

D'autres agents endogènes peuvent réguler la sécrétion de noradrénaline mais à des concentrations supérieures aux concentrations physiologiques. Ils n'agissent sans doute que dans des conditions extrêmes.

- Rôle des prostaglandines (PEYRIN et DALMAZ) :

On sait, depuis HEDQUIST (1969) que la

stimulation des nerfs sympathiques fait apparaître dans le sang efférent de l'organe excité, en plus de la noradrénaline, des prostaglandines. Ces substances, en particulier celles du groupe E_1 et E_3 diminuent la quantité de noradrénaline libérée en réponse à une stimulation nerveuse. Cette diminution de réponse n'est pas due à une accélération du recaptage de la noradrénaline, ni à une augmentation de sa dégradation enzymatique, mais à un effet direct des prostaglandines sur la libération de la noradrénaline à partir de la terminaison nerveuse (HEDQVIST 1970). Ces substances agiraient en interférant avec la disponibilité du milieu en Ca^{++} (HEDQVIST 1970, 1973 ; WENNMALM 1971 ; SMITH 1972 ; STJARNE 1973). Les prostaglandines ne sont pas normalement mises en réserve dans les tissus, mais elles se forment au cours de la stimulation des terminaisons sympathiques en quantité suffisante pour inhiber la libération de noradrénaline.

Les prostaglandines interviennent dans la régulation de la libération de la noradrénaline par l'intermédiaire des récepteurs pré et postjonctionnaux (STARKE , 1972) ; STJARNE 1973). Ce mécanisme semble jouer un rôle physiologique moins important que le mécanisme de feedback régulé par les récepteurs préjonctionnaux (STJARNE 1973).

Peut-être existe-t-il un récepteur présynaptique spécifique comme le suggère MEYER 1979.

Aucune preuve de leur action physiologique n'a été donnée chez l'homme.

- <u>Rôle de la dopamine, de l'angiotensine II et de l'adénosine</u> :

La dopamine diminuerait également la libération de noradrénaline. A l'inverse, l'angiotensine II

l'augmenterait. L'adénosine interviendrait également.

- Rôle de l'acétylcholine (PEYRIN, DALMAZ) :

Son effet physiologique local sur les terminaisons sympathiques est de connaissance récente et encore mal défini. L'idée de cet effet découle de la mise en évidence de filets cholinergiques juxtaposés aux filets noradrénergiques dans les nerfs sympathiques dont l'activité serait contrôlée par effet réciproque (VIZI et KNOLL 1971 ; KOSTERLITZ et LEES, 1972).

La découverte d'acétylcholine dans le nerf splénique et de l'acétylcholinestérase dans les membranes axonales des nerfs sympathiques, a suggéré que l'acétylcholine sert non seulement de médiateur dans les nerfs cholinergiques, mais doit également intervenir dans les fonctions axonales des nerfs noradrénergiques (NACHMANSOHN 1966, VON EULER 1970 a , KOSTERLITZ et LEES 1972). L'existence des récepteurs nicotiniques et muscariniques a été démontrée dans les fibres noradrénergiques (LINDMAR et al. 1968).

L'activation locale de ces récepteurs par l'acétylcholine pourrait se traduire soit par une augmentation de la libération de la noradrénaline par mise en jeu de l'effet nicotinique (FERRY 1966, KOSTERLITZ et LEES 1972), soit par sa diminution par mise en jeu de l'effet muscarinique (LOFFELHOLTZ et MUSCHOLL 1969 a, b). La question est de savoir lequel de ces deux effets a une signification physiologique. Des points de vue opposés sont soutenus par MUSCHOLL (1970) et BURN (1971). D'après BURN, l'acétylcholine provenant des fibres cholinergiques voisines agit directement sur les terminaisons nerveuses sympathiques pour augmenter la libération de noradrénaline par son effet nicotinique. D'après

MUSCHOLL, l'acétylcholine ainsi libérée se fixe d'abord sur les récepteurs muscariniques, entraînant une hyper-polarisation de la membrane axonale avec efflux du Ca^{++} (HAEUSLER et al. 1968) et arrêt de la libération de noradrénaline. Les récepteurs nicotiniques des terminaisons sympathiques ne peuvent intervenir que si la quantité d'acétylcholine présente est suffisamment importante pour saturer tous les récepteurs muscariniques. Compte-tenu de la quantité d'acétylcholine sécrétée par les terminaisons cholinergiques, il semble que l'effet muscarinique inhibiteur ait plus de probabilités de se manifester dans les conditions physiologiques (MUSCHOLL 1970). Ceci permettrait un contrôle local de la libération de noradrénaline des terminaisons sympathiques par les terminaisons cholinergiques voisines.

Cet effet de l'acétylcholine est différent du contrôle cholinergique de l'excitation des fibres noradrénergiques s'exerçant au niveau des synapses ganglionnaires.

Nous avons vu les différences topographiques, quantitatives et fonctionnelles entre les deux pools de catécholamine, glandulaire et sympathique. Il est donc logique de penser qu'existent des modes et des degrés d'inactivation différents.

III - L'INACTIVATION DES CATECHOLAMINES : PAR REPRISE ET PAR CATABOLISME ENZYMATIQUE

1°) L'inactivation des catécholamines par reprise : (refixation, captage, uptake)

L'idée d'une prise en charge des catécholamines circulantes par des sites tissulaires, suggérée par BURN dès 1932, ne fut reprise qu'en 1961 par WHITBY, AXELROD et WEIL-

MALHERBE qui démontrèrent son importance non seulement pour mettre un terme à l'action physiologique des catécholamines libérées dans le sang par la médullo-surrénale, mais également pour inactiver et économiser le médiateur libéré dans l'espace synaptique par les terminaisons nerveuses sympathiques.

Deux processus différents, décrits par IVERSEN (1965) interviennent dans la refixation des catécholamines (IVERSEN 1974, VON EULER 1972, GILLEPSIE 1973) :

- la refixation neuronale (ou uptake 1 c'est à dire le transport du médiateur libéré depuis la fente synaptique jusqu'au milieu intra-neuronal suivi lui-même par la mise en réserve dans les vésicules synaptiques.

- la fixation cellulaire (uptake 2). En effet, certaines cellules musculaires lisses et glandulaires fixent les catécholamines.

a) La refixation neuronale (uptake 1).

Elle consiste dans le transport des catécholamines à travers la membrane axonale depuis l'espace synaptique jusqu'au cytoplasme de la terminaison nerveuse. Des données biochimiques, histochimiques et euto-radiographiques ont montré l'accumulation dans les neurones noradrénergiques périphériques, d'une grande partie de la noradrénaline apportée par voie sanguine (WHITBY et coll. 1961, MALMFORMS 1965).

L'intensité de la refixation est directement proportionnelle à l'innervation sympathique d'un tissu et disparaît presque complètement après section des fibres sympathiques afférentes (WHITBY 1961).

Les tissus les mieux adaptés à cette refixation sont le coeur et la rate (AXELROD et coll. 1961). La propriété de recaptage concerne le neurone entier mais est toutefois plus fortement localisée au niveau de la terminaison de l'axone (STJARNE et coll. 1970).

La refixation neuronale est un mécanisme de transport actif dépendant de la répartition des ions Na^+ - K^+ - At Pase de la membrane neuronale (BOGDANKI et BRODIE 1969). La dépendance vis à vis de l'ion sodium est absolue (IVERSEN 1974).

Les inhibiteurs du recaptage neuronal très nombreux sont de deux types :

- soit il s'agit d'analogues structuraux de la noradrénaline

- soit il s'agit d'agents bloquant les sites membranaires de refixation (amphétamine, phényléthylamines) (IVERSEN 1973).

Les inhibiteurs les plus actifs sont la desipramine et l'amitriptyline ; la cocaïne, la phenoxybenzamine et la réserpine ont également cet effet (IVERSEN 1973).

Les amines prises en charge par mise en jeu de la refixation peuvent être soit métabolisées par la mono-amino-oxydase mitochondriale, soit surtout stockées à l'intérieur des vésicules synaptiques.

L'entrée des catécholamines dans les vésicules se fait par un autre mécanisme de refixation. Celui-ci nécessite également de l'énergie. Il met en jeu la magnésium dépendante ATPase de la membrane vésiculaire (STJARNE et VON EULER 1965).

Refixation neuronale et refixation vésiculaire n'ont pas les mêmes inhibiteurs. En effet, la réserpine, la tétrabenazine, la prénylamine inhibent très fortement la fixation vésiculaire alors qu'elles sont très peu actives sur le captage neuronal.

Par ailleurs, les conditions structurales exigées pour qu'un composé soit capté par les vésicules, sont différentes de celles qui favorisent la refixation neuronale. On comprend que seules les molécules ou leurs précurseurs qui traversent à la fois la membrane de l'axone et la membrane vésiculaire peuvent constituer des faux médiateurs (α méthyldopa). C'est seulement lorsque la noradrénaline libérée au cours de la stimulation sympathique est revenue jusqu'aux vésicules de stockage que l'on peut parler d'économie de médiateur.

Le mécanisme de reprise de la noradrénaline est très efficace au niveau du neurone puisque les deux tiers du neuromédiateur libéré sont refixés (IVERSEN 1971).

b) Le captage cellulaire (uptake type 2) :

En plus des neurones sympathiques, quelques tissus glandulaires et de nombreux muscles lisses : muscle cardiaque, parois artérielles, capsule splénique, canal déférent, intestin (GILLEPSIE 1973), ont la propriété de capter les catécholamines. Dès leur pénétration dans la cellule, celles-ci sont métabolisées par les enzymes intra-cellulaires, mono-amino-oxydase et catéchol0méthyl transferase (MAO, COMT).

Le captage semble avoir une meilleure affinité pour l'adrénaline que pour la noradrénaline (GILLEPSIE 1968), ce qui en fait un processus particulièrement bien adapté à la neutralisation de la sécrétion hormonale médullo-

surrénale (IVERSEN).

Ce captage cellulaire n'est pas nécessairement le fait de tissus innervés par les fibres sympathiques.

Il est particulièrement intense dans les muscles lisses des parois vasculaires et donc particulièrement adapté à l'inactivation des catécholamines circulantes (IVERSEN 1971).

Les composés inhibant cette fixation sont très différents de ceux cités pour la refixation neuronale. Ce sont, en particulier, la métadrénaline, la normétadrénaline (produits de dégradation de l'adrénaline et de la noradrénaline par la COMT), les IMAO, les inhibiteurs de la COMT, la phénoxybenzamine et différents stéroïdes (corticostérone, βoestradiol, testostérone) (SALT 1972).

Outre ces deux types de fixation, il existe une refixation des catécholamines par la glande médullosurrénalienne, qui est très minime (AXELROD et coll. 1961).

AU TOTAL

L'inactivation physique par refixation neuronale et par captage cellulaire est donc un processus primordial intervenant dans l'arrêt immédiat des effets physiologiques des catécholamines. De plus, ces deux types de captage permettent d'économiser des catécholamines fonctionnelles, surtout au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques (refixation neuronale, rétention) et, si nécessaire, de dégrader leur excès (captage cellulaire, métabolisme).

La refixation neuronale et le captage tissulaire constituent donc deux possibilités complémentaires

d'inactivation des catécholamines. Outre cette inactivation "physique", les catécholamines subissent une inactivation "chimique" dont le rôle est non seulement de supprimer l'action physiologique des catécholamines libérées, mais également de réguler leurs réserves intra-neuronales ou glandulaires.

2°) Catabolisme des catécholamines :

Deux systèmes enzymatiques principaux interviennent dans la dégradation chimique des catécholamines :

- la catéchol-o-méthyl transferase (COMT) chargée surtout de dégrader les hormones sécrétées par la médullo-surrénale ou le médiateur sympathique libéré et non recapté par la fibre.

- la mono-amino-oxydase (MAO) couplée à l'aldéhyde reductase. Outre son effet complémentaire de celui de la COMT sur la dégradation enzymatique des catécholamines sécrétées, le système de désamination a pour rôle de contrôler leur concentration intra-cellulaire en détruisant l'excès de synthèse ou de recaptage.

a) La COMT

La COMT catalyse le transfert d'un groupement méthyl labile sur un oxygène phénolique (AXELROD 1959). Son cofacteur, donneur de méthyl est la S adénosyl méthionine. L'activité enzymatique nécessite la présence d'ion magnésium et d'autres cations divalents (Manganèse, Cobalt, Zinc, Fer).

L'O méthylation se produit sur toutes les molécules possédant un groupement catéchol.

Ainsi, l'adrénaline et la noradrénaline fournissent respectivement des dérivés ométhylés correspondant : la métanéphrine et la normétanéphrine.

La COMT est présente en grande quantité dans le foie et le rein où elle joue un rôle essentiel dans l'inactivation des catécholamines circulantes (KOPIN 1972).

Dans les organes innervés par le sympathique, la COMT se trouve dans le milieu extra-neuronal, surtout sous forme soluble dans le cytoplasme et à un moindre degré sous forme de particules liées aux microsomes et à la membrane cellulaire (AXELROD 1971).

Cette localisation laisse prévoir que l'action de la COMT porte essentiellement sur les amines sécrétées.

Son rôle est donc de dégrader l'excès d'hormones médullo-surrénales ou de médiateur sympathique libéré, non recapté par la fibre.

b) La MAO

La monoamine oxydase est une enzyme de désamination oxydative dont l'effet sur une chaine monoaminée se traduit par la formation d'un aldéhyde avec production de peroxyde d'hydrogène et libération d'une molécule d'ammoniac. Le produit commun de désamination de l'adrénaline et de la noradrénaline est l'aldéhyde 3-4 dihydroxymandéloïque. Ces aldéhydes sont en fait des produits intermédiaires qui subissent rapidement les transformations ultérieures.

La MAO se trouve en grande quantité dans le foie et le rein (BLASCHKO 1968) ; elle existe également dans de nombreux tissus y compris la médullo-surrénale (SANDLER

1972). Dans les tissus périphériques, innervés par le sympathique, la MAO se trouve à la fois dans le milieu neuronal et les cellules extra-neuronales.

Dans le foie, la MAO a une activité de désamination importante s'exerçant à la fois sur les catécholamines et sur leurs dérivés méthoxylés. L'activité MAO intracellulaire est rattachée aux mitochondries.

La localisation intra-cellulaire de la MAO permet de prévoir que son action s'exerce sur les amines du milieu neuronal sympathique et de la cellule chromaffine, avant même leur sécrétion et/ou au cours des processus de recaptage neuronal des amines libérées (PEYRIN et DALMAZ). On comprend ainsi que le rôle de la MAO ne se limite pas à la destruction des médiateurs sécrétés, mais aussi au contrôle de leur concentration intra-cellulaire en détruisant l'excès de synthèse ou de recaptage.

Les inhibiteurs de la MAO (IMAO : harmaline, phéniprazine, tranylcypromine, targyline, iproniazide etc...) ont un rôle en thérapeutique psychiatrique.

c) Les enzymes annexes :

Ce sont l'aldéhyde deshydrogenase et l'aldéhyde réductase. Ils sont mal connus.

Chez l'homme, le métabolite prépondérant à la périphérie est le VMA.

Au contraire, dans le cerveau, la voie réductrice l'emporte et fournit ainsi essentiellement la MHPG.

Les substances qui inhibent l'une des deux voies augmentent la production des métabolites de l'autre voie.

Ainsi, le carbimide de calcium qui est un inhibiteur de la voie de production des acides, augmente la production des alcools. Le disulfiram a l'action inverse (GOLDSTEIN et coll. 1961) ainsi que peut-être le métronidazole et les sulfonylurées.

d) Séquence des réactions enzymatiques :

Le catabolisme peut s'effectuer soit par action primitive de la COMT, suivie de celle de la MAO, soit tout d'abord par action de la MAO puis de la COMT (Fig. 7).

Tous les métabolites non acides provenant des transformations cataboliques vont être soumis pour une part à la sulfo-conjugaison au niveau du foie, avant d'être éliminés dans l'urine.

e) COMT puis MAO :

La COMT transforme la noradrénaline en normétanéphrine et l'adrénaline en métanéphrine.

Ces deux composés sont alors :

- pour une part éliminés directement dans l'urine soit sous forme libre, soit sous forme conjuguée, essentiellement sulfo-conjuguée

- pour le reste, transformés par la MAO en aldéhyde vanillomandélique qui sera surtout oxydé pour donner l'acide vanilmandélique (VMA).

f) MAO puis COMT :

Aboutissant ainsi également principalement au VMA.

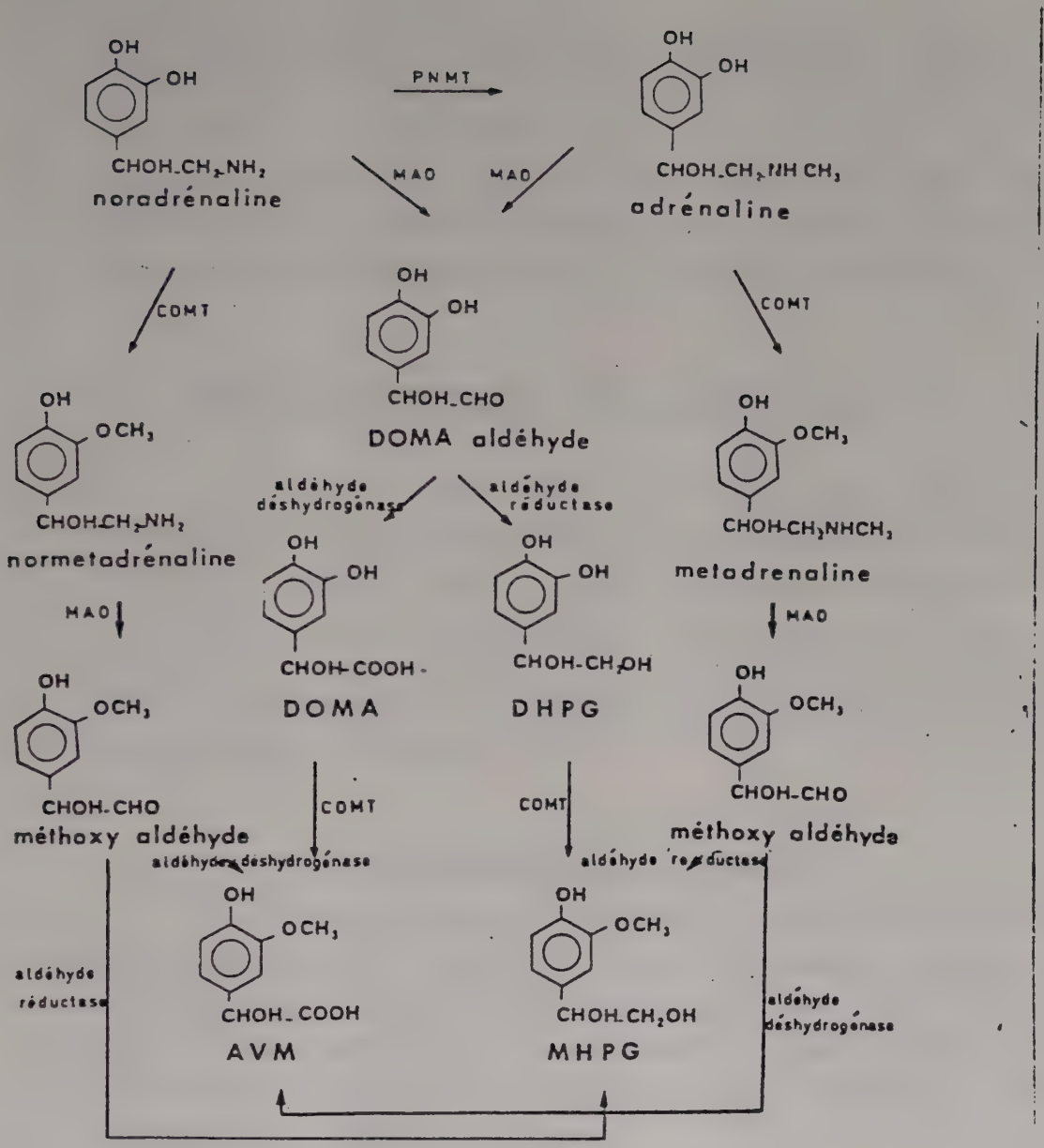


FIGURE n° 7 : CATABOLISME DE LA NORADRENALINE ET DE L'ADRENALINE
(Selon PEYRIN et DALMAZ 1975)

n.b. : normétadrénaline = normétanéphrine
métadrénaline = métanéphrine

BLOC DES METANEPHRINES

AU TOTAL, seulement 2 à 3% des catécholamines libérées se retrouvent à l'état inaltéré (libres ou conjuguées) dans les urines, le reste étant sous forme de métabolites, dont les principaux sont, chez l'homme, pour le système adrénosympathique les amines 3-O-méthylées ou méthoxyamines, métanéphrine et normétanéphrine et l'acide vanilmandélique.

IV - EFFETS PHYSIOLOGIQUES DES CATECHOLAMINES

Les effets physiologiques des catécholamines dans l'organisme sont très nombreux et variés, souvent de nature opposée selon la dose ou le tissu. Un progrès considérable dans la compréhension de la physiologie des catécholamines a été accompli grâce à AHLQUIST qui proposa en 1948 la classification désormais classique des récepteurs adrénergiques de type α et β.

1°) Les récepteurs adrénergiques :

Les substances agissant sur les récepteurs adrénergiques, qu'il s'agisse des neuromédiateurs endogènes ou de substances exogènes médicamenteuses, se lient au récepteur par une inter-action moléculaire, généralement par complémentarité de structure stéréochimique (WEBER S., 1976, WITCHITZ S., WEBER S. 1978).

Les études expérimentales directes par marquage radio-actif ont permis d'établir la localisation des récepteurs adrénergiques au niveau de la membrane cellulaire, que ces derniers étaient relativement peu nombreux (2000 β récepteurs pour un leucocyte humain) et leur nature protéique (LEFKOWITZ 1976, WEBER S. 1978).

L'activation du récepteur adrénergique entraîne une séquence d'évènements métaboliques et/ou électro-physiologi-

ques responsables d'une modification de la fonction de la cellule cible et par conséquent de l'effet pharmacologique observé.

Cette séquence a été plus particulièrement étudiée pour le récepteur β , qui conduit à l'activation d'une enzyme intra-cellulaire, l'adenylcyclase déterminant à son tour une augmentation de 3'5' AMP cyclique. L'AMP cyclique active un groupe d'enzymes, les protéines - kinases responsables de la phosphorylation d'un grand nombre de substrats (SUTHERLAND 1969, RALE 1972). Il s'en suivra des modifications métaboliques ou électro-physiologiques cellulaires rendant compte des effets observés (S.WEBER 1978).

Pour le récepteur α , il est possible que sa stimulation augmente la synthèse de forme cyclique d'adenosyl monophosphate mais ce mécanisme n'est pas encore certain (S.WEBER 1978).

Il existe par ailleurs une véritable régulation des récepteurs adrénergiques (LEFKOWITZ R.J. 1976).

En effet, l'exposition continue et prolongée d'un organe effecteur à la stimulation adrénergique entraîne un épuisement progressif de la réponse physiologique. Ce phénomène, surtout étudié pour les β récepteurs correspond à une désensibilisation des récepteurs.

Le blocage du β récepteur par un inhibiteur le protège de la désensibilisation en cas de stimulation adrénergique prolongée (CONOLLY, KEASTING, DOLLERY 1976). On conçoit, que, si cette hypothèse est vraie, elle puisse rendre compte d'une part des limites d'emploi au long cours des stimulants adrénergiques et d'autre part de l'intérêt des inhibiteurs adrénergiques β dans certains cas cliniques où existe un tonus sympathique de base exagérément élevé (l'hypertension artérielle par exemple).

2°) Répartition et effets de la stimulation des récepteurs adrénergiques :

Nous verrons successivement les α et les β récepteurs. Notre propos ne sera pas exhaustif et ne sera qu'un résumé succint des articles récents d'AHLQUIST et des remarquables mises au point contenues dans le livre de GOODMAN et GILMAN.

a) Les récepteurs α :

Jusqu'à ces dernières années, la physiologie des récepteurs était particulièrement simple : les α récepteurs étaient considérés comme localisés exclusivement dans les parois artérielles et artériolaires et responsables d'une vaso-constriction artérielle.

Comme nous l'avons vu,plus récemment, les α récepteurs ont également été mis en évidence au niveau de la membrane présynaptique et enfin au niveau des centres de contrôle cardio-vasculaire du tronc cérébral.

BERTHELSEN et PETTINGER (1977) ont ainsi proposé de différencier les α récepteurs en $\alpha 1$, médiateurs de la vasoconstriction et en récepteurs $\alpha 2$ inducteurs de l'inhibition de la libération de noradrénaline.

b) Les récepteurs β :

La subdivision, introduite par LANDS et collaborateurs en 1967 des β récepteurs en β_1 récepteurs cardiaques et juxta-glomérulaires et β_2 récepteurs, situés sur l'ensemble de la musculaire lisse, reste d'actualité, même si elle ne rend pas compte de l'ensemble des constatations cliniques et expérimentales. Cette notion est utile en particulier pour la pharmacologie des β mimétiques et bloquants .

Au terme de cette étude des récepteurs, nous présentons dans ce tableau n° V ces différents agonistes et antagonistes α et β .

Types de Récepteurs	RECEPTEURS		RECEPTEURS	
Substances pharmacologiques	Récepteurs α_1	Récepteurs α_2	Récepteurs β_1	Récepteurs β_2
AGONISTES	Phényléphrine Métaraminol Méthoxamine	Méthylnorépinéphrine Clonidine Tramazoline Oxymétalzoline	Sotérénol Thyronamine Isopropylnoradrénaline (isoprénaline ou isoprotérénol)	Salbutamol Orciprénaline Terbutaline
ANTAGONISTES	Polyphénols alcoylamines - phénoxybenzamine - phentolamine - dibénamine - dacorène - priscol Alcaloïdes de rubiacés et apocynacés Dérivés de l'ergot de seigle - ergotamine - ergotoxine	Clozapine Thioridazine	Propanolol Practolol Acébutolol Tolamol Sotalol	Butoxamine Thymoxamine

TABLEAU n° V : CLASSIFICATION DES AGONISTES ET ANTAGONISTES α et β . Selon SIMONET G. et coll.

c) Effets tissulaires des catécholamines :

Les principaux effets métaboliques sont décrits brièvement dans le tableau n° VI.

S'il n'est pas de notre propos de détailler les mécanismes d'action des catécholamines, notons simplement que celles-ci agissent dans la production de substrats énergétiques (glucose, acides gras libres) en activant, ou inversement, en bloquant des enzymes déjà synthétisés (SUTHERLAND et coll. 1968, 1969).

Un tel système est particulièrement bien adapté à la réponse de l'organisme à des variations soudaines de son environnement.

L'augmentation de certains substrats dans le sang réalise une mobilisation des réserves énergétiques. On explique ainsi l'effet calorigénique des catécholamines.

Il nous faut encore, puisque nous avons dans notre étude fait des dosages d'adrénaline et de noradrénaline, préciser les propriétés respectives de la noradrénaline et de l'adrénaline. Ces propriétés sont résumées dans le tableau n° VII.

V - MESURE DE L'ACTIVITE ADRENERGIQUE :

La mesure de l'activité adrénergique chez l'homme n'est possible que par l'évaluation quantitative de paramètres biochimiques dans les milieux biologiques.

Les dosages les plus fréquemment utilisés concernent les urines (catécholamines et métabolites) ou le plasma (catécholamines). L'activité de la dopamine β hydroxylase peut également être mesurée dans le sang (RUSH et GEFFEN 1972).

	RÉCEPTEURS	EFFETS PHYSIOLOGIQUES	RÉPONSES IN VIVO
ACTION SUR LE SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE			
Coeur			
Tissu nodal	β_1	↑ Conduction nerveuse	↑ Débit cardiaque
Myocarde	β_1	Action inotrope	
Artères			
Rénales	α_1	Vaso-constriction	↓ Flux sanguin local
Splanchniques	α_1	Vaso-constriction	↑ Pression artérielle systémique
Sous-cutanées	α_1	Vaso-constriction	
Des muscles squelettiques	β_2	Vaso-dilatation	↑ Flux sanguin local ↓ Pression artérielle
Veines	α_1	Vaso-dilatation	↑ Retour veineux ↑ Débit cardiaque
Appareil juxta-glomérulaire	β	↑ Sécrétion de rénine	↑ Réabsorption du sodium ↑ Pression artérielle
Action régulatrice sur le sytème sympathique			
Récepteurs préjonctionaux	α_2	Libération de noradrénaline	
	β	Inhibition de la libération de noradrénaline	
Tronc cérébral	α_2	Effet sympatho-inhibiteur	
ACTIONS MÉTABOLIQUES			
Foie	?	↑ Glycogénolyse	↑ Glucose sanguin
	?	↑ Gluco-néogénèse	
Muscle	β	↑ Glycogénolyse	↑ Lactate sanguin
	β	↑ Utilisation du glucose	↑ Glucose sanguin
Pancréas	α_1	↓ Sécrétion d'insuline	↑ Glucose sanguin
Tissu adipeux	β_1	↑ Lipolyse	↑ Acides gras libres
Tractus gastro-intestinal			
Glandes gastriques	α, β	↓ Sécrétion	↓ Acidité gastrique
Muscles lisses de l'estomac	β	Relaxation	
Muscles lisses de l'intestin	α, β	Relaxation	↓ Motilité
Sphincters intestinaux	α_1	Contraction	
Poumons			
Muscles lisses des bronches	β_2	Relaxation	Broncho-dilatation
Vessie			
Muscle detrusor	β	Relaxation	Inhibition de la miction
Sphincter du trigone	α_1	Contraction	
Oeil			
Muscle de l'iris	α_1	Contraction	Mydriase
	β	Relaxation	Accommodation
Utérus			
Myomètre	α_1	Contraction	
Peau			
Muscle piloérecteur	α_1	Contraction	Piloérection

TABLEAU VI - LES EFFETS TISSULAIRES DES CATECHOLAMINES

(SELON J. HANOUNE, MODIFIÉ)

	α	β
ADRENALINE	+++	++
NORADRENALINE	++	+

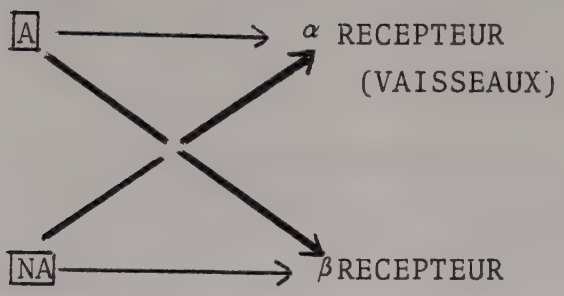


TABLEAU N° VII

EFFETS SCHEMATIQUES DE LA NORADRENALINE ET DE L'ADRENALINE (SELON GODMANN et GILMANN)

Quel que soit le marqueur biochimique choisi, il est capital de connaître ses relations qualitatives et quantitatives avec les différents compartiments du système adrénergique.

Au niveau sanguin, on retrouve l'adrénaline et la noradrénaline non inactivées par voie physique (refixation) ou par voie biochimique (action de la COMT et de la MAO). La détermination du taux plasmatique des catécholamines (adrénaline, noradrénaline) permet de réaliser un instantané plus sensible du niveau de l'activité adrénergique globale que la détermination de l'excrétion urinaire des catécholamines et de leurs catabolites (CRYER 1976).

Dans un intervalle de temps limité, on peut admettre que le taux d'adrénaline est proportionnel à l'activité médullo-surrénalienne. Notons tout de même que par l'étude simultanée du taux de catécholamines veineux surrénalien (par cathétérisme sélectif) et veineux périphérique, SAPIRA et coll. (1971) ont montré dans certains cas une mauvaise corrélation. Ils concluent en insistant sur le fait que l'absence de variation du taux d'adrénalinémie périphérique n'est pas toujours corrélée avec l'absence de stimulation de la médullo-surrénale.

Par contre, pour la noradrénaline, dont "l'overflow" plasmatique ne représente qu'une partie minime de la secrétion (L.PEYRIN), la proportionalité avec l'activité sympathique ne devient manifeste que si celle-ci (noradrénergique post-ganglionnaire) dépasse une valeur seuil en intensité et en durée (L. PEYRIN). Malgré ces réserves, la mesure de NA plasmatique est actuellement considérée comme le meilleur index de l'activité nerveuse sympathique (LAKE, ZIEGLER, KOPIN 1976 ; SILVERBERG et coll. 1978 ; PLOUIN et al.1979).

Il faut tenir compte également du lieu de prélèvement : il semble en effet exister une différence artério-veineuse périphérique en noradrénaline (VANE, CELANDER). On ne peut donc comparer des résultats de dosages veineux périphériques avec des dosages obtenus au niveau du sang veineux mêlé ou artériel. Ces notions sont cependant à nuancer puisque J. KLEPPING et coll. ont montré récemment avec des techniques radio-enzymatiques, qu'il existait un bon coefficient de corrélation entre le sang veineux et le sang capillaire artérialisé.

Dans notre étude, les prélèvements ont été effectués par un cathéter central, dans la veine cave supérieure, à l'entrée de l'oreillette droite. Il est d'autre part évident qu'il faut tenir compte des techniques de dosage des catécholamines. Nous y reviendrons dans la discussion méthodologique de notre travail.

En pratique, étant donné l'extrême variabilité du taux basal des catécholamines plasmatiques, sous des influences endogènes et exogènes nombreuses, les résultats sont d'interprétation délicate. La demi-vie des catécholamines sanguines est par ailleurs particulièrement courte (environ 30 secondes) (VANE 1969). Ces dosages doivent donc être réservés pour des études ponctuelles de l'activité adrénosympathique. En effet, il faut tenir compte des difficultés techniques et de la multiplicité des facteurs qui influent à court terme la noradrénaline plasmatique (PLOUIN, COMOY, BOHUON, CORVOL, MENARD 1979).

Les valeurs moyennes et l'écart type à la moyenne des dosages de catécholamines totales, d'adrénaline et de noradrénaline plasmatiques, sont données dans le tableau n° VIII.

La dopamine ß hydroxylase, libérée par exocytose en même temps que les catécholamines au niveau de

CATECHOLAMINES TOTALES μg/l plasma (1)	0,42 ± 0,10
ADRENALINE (1) μg/l plasma	0,15 ± 0,09
NORADRENALINE (1) μg/l plasma	0,27 ± 0,11
ACIDES GRAS LIBRES mEq/l (2)	0,60 ± 0,05

(1) Méthode de COMOY et BOHUON (1970)

(2) Méthode de HO (1969)

TABLEAU n°VIII: TAUX MOYENS, ERREUR STANDART A LA MOYENNE DE CATECHOLAMINES ET D'A.G.L. AU LABORATOIRE D'EXPLORATION FONCTIONNELLE DE DIJON
(selon J.C. GUILLAND)

la médullo-surrénale et des terminaisons nerveuses sympathiques n'est pas recaptée et diffuse lentement du fait de son poids moléculaire important (p.m. 290 000 daltons) vers la circulation générale. La mesure de son activité peut donc constituer un bon indice de l'activité sympathique globale (J.KLEPPING, J.C.GUILLAND), mais aussi et surtout de l'activité de synthèse des catécholamines.

On peut bien sûr également apprécier l'activité adrénosympathique par l'étude des effets métaboliques de ses amines.

Les acides gras libres plasmatiques sont un des reflets métaboliques de la secrétion de catécholamines. Leurs valeurs normales sont indiquées dans le tableau n°VIII Ils sont augmentés lors de la mise en jeu du système adrénosympathique du fait du rôle lipolytique des amines catéchiques.

Le problème n'est pas le même au niveau des urines, qui représentent un compartiment d'accumulation recevant une fraction constante de la secrétion de catécholamines. Les dosages urinaires des catécholamines permettent donc de renseigner valablement mais globalement sur l'intensité de la secrétion des catécholamines.

Cette approche méthodologique présente des avantages sur les dosages plasmatiques : le prélèvement est facile, il ne créé pas de "stress" de surcroît et permet de répéter les mesures plus souvent.

Outre les amines elles-mêmes, les trois composés dosés principalement dans les urines sont le VMA, la normétanéphrine et la métanéphrine. Les valeurs physiologiques obtenues lors du dosage de ces composés chez l'adulte normal sont données dans le tableau IX. Les valeurs sont données par minute et par rapport à l'élimination de la créatinine.

DOSAGES URINAIRES

	en ng/min.	en µg/100 mg de créa.
CATECHOLAMINES TOTALES (1)	102 ± 14	14,68 ± 2,02
ADRENALINE (1)	12 ± 5	1,72 ± 0,72
NORADRENALINURIE	90 ± 18	12,96 ± 2,20
	en µg/min.	en mg/100 mg créa
V.M.A. (2)	3,50 ± 1,04	0,51 ± 0,15
METANEPHRINES (3)	0,41 ± 0,20	0,06 ± 0,03

(1) Méthode d'ANDERSON et coll. (1974)

(2) Méthode de PISANO et coll. (1962)

(3) Méthode de PISANO (1960)

TABLEAU n° IX:

TAUX MOYENS ET ERREUR STANDART A LA MOYENNE DE L'EXCRETION URINAIRE DES CATECHOLAMINES ET DE LEUR PRINCIPAUX METABOLITES au Laboratoire d'Exploration Fonctionnelle de Dijon.

(selon J.C. GUILLAND)

Il nous faut encore préciser l'intérêt de ces différents métabolites dans l'étude du système adréno-sympathique.

- L'acide vanilmandélique (VMA) est le métabolite désaminé quantitativement le plus important dans les urines de l'adulte, mais l'amplitude de ses variations est assez large. Les études de secrétion et de métabolisme tissulaire GOODALL ALTON, 1969 , ont montré que 5 à 6 mg de VMA urinaire provenaient du métabolisme des fibres sympathiques, et seulement 1 mg environ de l'acide vanilmandélique provenait de la médullo-surrénale. En fait, il semble que le débit d'élimination urinaire du VMA reflète surtout le métabolisme intra-tissulaire (surrénalien et neuronal et renseigne plus sur l'intensité de la synthèse des catécholamines que sur leur utilisation périphérique (PEYRIN et DALMAZ).

- Les valeurs des métanéphrines et le pourcentage du bloc méthoxylé sont assez constants. Ces deux paramètres ne s'élèvent que dans des situations de décharge hormonale intense.

Ces composés sont privilégiés par leur spécificité métabolique vis à vis de l'amine dont ils dérivent. La normétanéphrine est le reflet de l'activité nerveuse sympathique, la métanéphrine celui de l'intensité de la secrétion surrénale. Nous avons dosés le bloc des métanéphrines.

- Les valeurs d'élimination de la noradrénaline sont variables et reflètent le niveau du tonus sympathique. L'adrénalinurie, témoin de l'activité médullo-surrénale est assez constante chez le sujet en activité physique et nerveuse modérée ; elle dépasse rarement 20 ng/min.

Au total

L'appréciation de l'activité adrénosympathique chez l'homme est possible par des dosages sanguins et urinaires. Ces "marqueurs" de l'activité adrénosympathique sont résumés dans la figure 8.

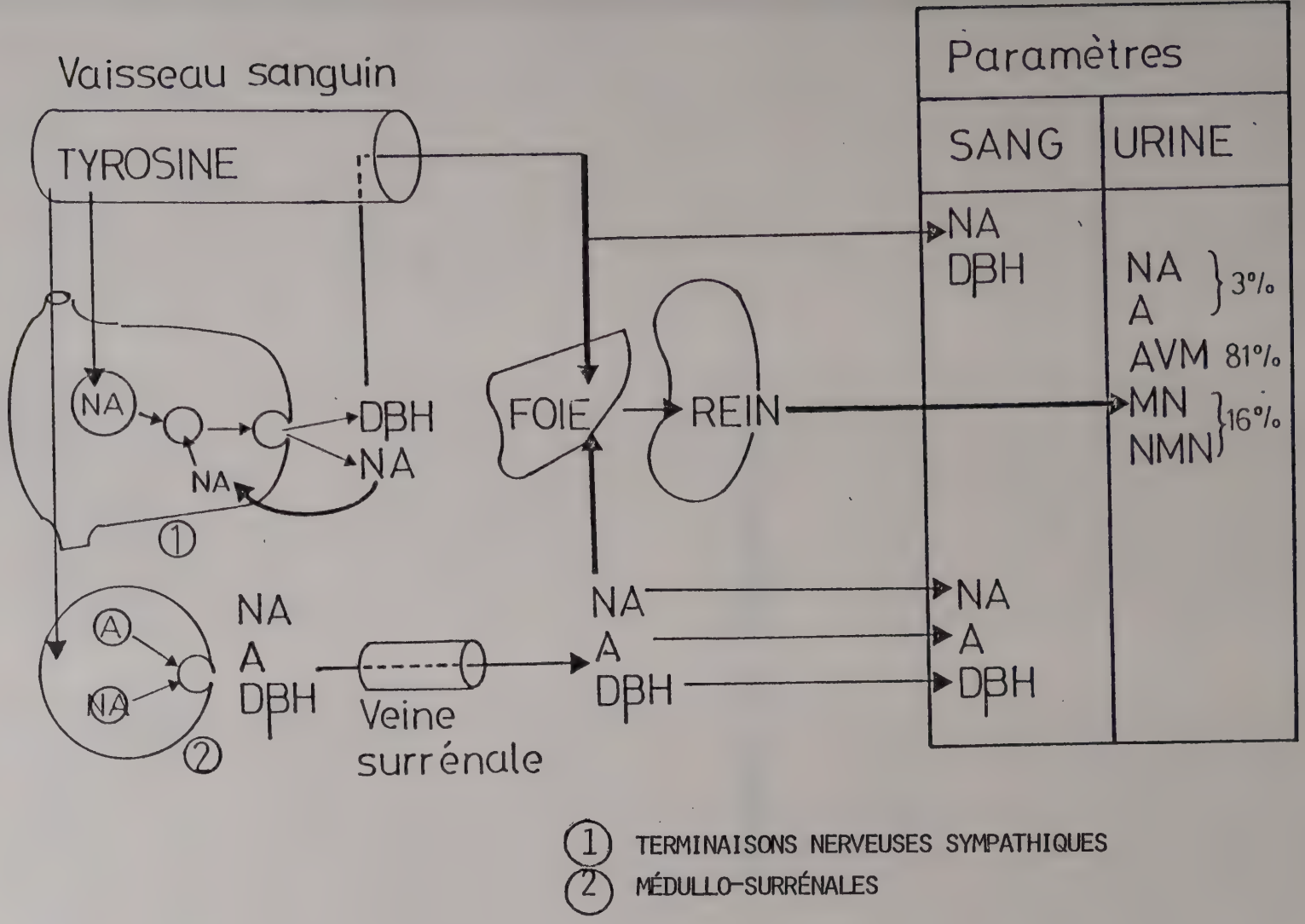


FIGURE n° **8** : LES MARQUEURS SANGUINS ET URINAIRES DE L'ACTIVITE ADRENO-SYMPATHIQUE (selon J.KLEPPING, J.C. GUILLAND et coll.)

CATÉCHOLAMINES ET AGRESSION

CATECHOLAMINES ET AGRESSION

Après avoir défini la notion de stress et fait le point sur l'étude des relations adréno-sympathiques et stress, aidés par les revues récentes de KOPIN (1976), USDIN et coll. (1976) et surtout de KLEPPING, ESCOUSSE et DIDIER (1971), nous étudierons plus particulièrement les relations catécholamines et choc.

1 - DEFINITIONS ET GENERALITES CONCERNANT LE STRESS

Les recherches concernant les réponses de l'organisme aux agressions ont débuté voici déjà un siècle.

1°) La notion d'adaptation

C'est en effet Claude BERNARD qui a défini la notion d'adaptation : toute action tendant à rompre l'homeostasie de l'organisme suscite la mise en jeu de mécanismes régulateurs dont le rôle est de rétablir dans les meilleurs délais et le mieux possible l'équilibre un moment compromis.

2°) La notion de stress

On peut considérer que pendant tout le temps où persiste un déséquilibre de la balance homéostasique, existe un état de "stress" (SELYE 1950).

En d'autres termes, H. SELYE propose, pour définir le stress "la réponse de l'organisme à n'importe quelle

demande qui lui est faite".

La notion de stress si l'on s'en tient à cette définition, est donc synonyme de déséquilibre et s'exprimera par la riposte homéostatique : modifications circulatoires, respiratoires, métaboliques et bien sûr des constantes du milieu intérieur.

Les agressions qui sont susceptibles d'aboutir à une telle rupture d'équilibre peuvent être partagées en "stress physiques" et "stress psychiques" ou "émotionnels".

3°) Les stimuli

a) Les stimuli physiques

Toute agression au niveau du soma peut être considérée comme un "stress" physique (exposition au chaud, au froid, activité physique, toute circonstance pathologique) ce qui recouvre de nombreuses circonstances physiologiques et pathologiques.

Il faut donc savoir préciser ce qui appartient encore à la physiologie réactionnelle et où commence le domaine des réactions de stress.

En d'autres termes, c'est la même distinction que H. SELYE fait en parlant de "stress sans détresse" et de "stress avec détresse".

L'importance du déséquilibre et l'efficacité des ripostes doit guider sur ce point (J.KLEPPING et coll. 1971).

- Si les modifications provoquées sont limitées et les réactions mises en jeu capables de rétablir l'équilibre très vite, l'action qui les détermine est du domaine physiologique.

- Au contraire, si la rupture d'équilibre est importante et si la mobilisation intensive des mécanismes régulateurs ne permet pas sa réversibilité, on peut dès lors parler de situation de "stress" et craindre, si elle se prolonge qu'elle aboutisse à l'installation d'un désordre organique définitif (J.KLEPPING, A.ESCOUSSE, J.P. DIDIER 1971).

Ainsi se dégage le caractère "agressif" ou non de la définition de la notion de stress.

b) Les stimuli psychiques

Les stimuli psychiques "relèvent du processus mental lié à l'écho affectif, à la tension émotionnelle qui s'inscrivent au cours des différentes circonstances de la vie" (J.KLEPPING, A.ESCOUSSE, J.P.DIDIER).

Les centres nerveux d'élaboration et d'expression de l'émotion font encore, à l'heure actuelle, l'objet de nombreuses études. Il semble que les centres les plus importants sont hypothalamiques et diencéphaliques.

Le cortex cérébral n'intervenant que dans la mesure où il peut par un contrôle volontaire inhiber les manifestations de l'émotion (CANNON 1929, KLEPPING et coll. 1970).

Ces stimuli psychiques sont-ils un facteur de régulation indispensable ou au contraire un épiphénomène dans le contrôle des réactions homéostatiques ?

Si certains auteurs(LABORIT in HUGUENARD1972) pensent qu'il s'agit d'un épiphénomène, pour notre part, à la suite de VON EULER et coll. (1956, 1964), LEVY et coll., KLEPPING et coll., nous pensons que ces phénomènes psychiques sont un facteur important de régulation. En effet, les

mécanismes d'anticipation ou de rétrospection illustrent cette notion. La simple représentation mentale d'une situation de stress est en effet susceptible de déclencher des réponses régulatrices identiques à celles qui interviendraient si les mêmes circonstances existaient réellement.

Ces notions semblent particulièrement capitales en anesthésiologie et s'appliquent à la visite préopératoire ; c'est le moment où l'anesthésiste-réanimateur doit non seulement évaluer les tares du patient, mais aussi avoir un rôle de soutien psychologique et expliquer le type d'anesthésie actuel, de manière à diminuer l'angoisse et au contraire donner au patient un sentiment de sécurité. Reconnu d'expérience comme une donnée constante, ce stress d'origine psychogène n'en est pas moins fort difficile à quantifier, car de caractère subjectif.

4°) La réponse aux stress

Les théories de CANNON et de SELYE, les travaux de CANNON et de LA PAZ (1929) qui aboutissent à la notion d' "Emergency function" répondent à ce problème de quantification, en proposant pour critères les réactions adréno-sympathiques. En effet, chez l'animal, cet auteur a montré l'hyperactivité adréno-sympathique lors des situations d'urgence où existe une importante répercussion émotionnelle. Ces constatations lui font considérer l'hormone médullo-surrénalienne comme une "hormone des coups durs", comme un véritable signal chimique de détresse.

En 1936 et en 1950 SELYE, pour sa part, note que toute une série de facteurs nocifs déclenchent au niveau de la médullo-surrénale, mais aussi du cortex surrénalien du rat un même type de réponse, non spécifique. Dès 1936, il décrit en effet trois stades :

- La première étape, ou réaction d'alarme, comprend une involution lymphothymique, des ulcérations

gastriques et intestinales. Au niveau surrénalien, SELYE note une perte des lipides corticaux (qui seront ensuite identifiés comme étant le cortisol)et de la substance chromaffine des surrénales.

- Si l'animal survit, il entre dans la seconde phase, dite de résistance, dans laquelle les surrénales sont considérablement hypertrophiées mais retrouvant leurs lipides (le cortisol) tandis que les cellules médullaires présentent une vacuolisation.

- Si le stress se prolonge et s'il est suffisamment grave, il survient ensuite un stade d'épuisement au cours duquel l'animal succombe avec des symptomes identiques à ceux notés à la première phase.

C'est le point de départ de la théorie du "syndrome général d'adaptation", qui met en évidence le rôle du cortex surrénal dans la réaction de l'organisme au stress. Ainsi, les conceptions de CANNON et de SELYE se complètent puisqu'elles attirent l'attention sur la mobilisation simultanée du système adréno-sympathique et du cortex surrénalien dans la réponse de l'organisme au stress. Nous avons vu dans le précédent chapitre le rôle des gluco-corticoïdes dans le contrôle de la synthèse de l'adrénaline (WURTMAN et AXELROD 1965) au niveau médullo-surrénalien : les cellules chromaffines de la médullaire constituent "un organe cible" pour les gluco-corticoïdes (POHORECKY, WURTMANN 1971), l'insuffisance hypophysaire altère la synthèse ou la secrétion des gluco-corticoïdes et peut modifier la disponibilité de l'adrénaline (WURTMAN et AXELROD 1965).

5°) Les centres nerveux

Le contrôle nerveux se fait par une voie finale commune, provenant de l'hypothalamus et/ou du mésencéphale. (HODGES 1972). Les récepteurs des différents stimuli ne sont

pas bien connus encore anatomiquement et font l'objet de nombreux travaux de recherche. Tout comme les voies au niveau du système nerveux central qui semblent impliquer les catécholamines et d'autres neuro-médiateurs. Le livre d' USDIN, VETRANSKA et KOPIN (1976) est entièrement consacré à ces études.

Ainsi, les catécholamines sont abaissées au niveau du noyau arciforme chez des animaux soumis au stress d'immobilisation à une injection de formol ou exposés au froid.

Au niveau du noyau caudé, une baisse des catécholamines a été également constatée, reflétant probablement une augmentation de la libération des neuro-médiateurs à ce niveau.

L'immobilisation prolongée et répétée entraîne une augmentation de la tyrosine hydroxylase au niveau du noyau arciforme. Mais des stress moins durables n'ont pas cet effet. D'autres agressions, comme les électro-chocs, augmentent les taux cérébraux de tyrosine hydroxylase. Cette augmentation évoque une augmentation de la synthèse et de la libération des catécholamines (PALKOVITS 1975).

La réponse à l'hypoglycémie implique la libération de catécholamines sous la dépendance d'un récepteur cérébral, lequel pense-t-on, se situe au niveau de l'hypothalamus. Certains auteurs ont par exemple utiliser le 2-deoxy D glucose, composé proche du glucose et qui est transporté dans les cellules où il est phosphorylé mais ne peut être utilisé comme substrat énergétique. Il en résulte une diminution relative du glucose intra-cellulaire avec augmentation du glucose plasmatique. Ce test pourrait être intéressant en clinique, comme indice d'exposition antérieure au stress (l'administration de 2 DG y provoque une plus forte élévation des catécholamines que chez les sujets non exposés auparavant au stress : KOPIN 1976).

On admet donc actuellement que l'hypothalamus, influencé par des afférences excitatrices ou inhibitrices provenant du cortex ou des nerfs périphériques et par les corticostéroïdes règle cette réponse neuro-hormonale au stress.

Une voie de recherche particulièrement prometteuse semble s'ouvrir au niveau de l'hypothalamus.

En effet, il a été découvert récemment que s'il existe une barrière hémoméningée faisant que les catécholamines libérées dans le sang ne pénètrent pas dans le cerveau, il n'en est pas de même au niveau de certaines régions comme l'area postrema de l'hypothalamus où semble exister une lacune dans la barrière hémocérébrale.

Il est possible que les catécholamines jouent un rôle important à ce niveau, en modifiant la vitesse de mise en jeu des facteurs de libération des hormones hypophysaires (KOPIN 1976).

On a vu par ailleurs le rôle important des catécholamines dans la médiation des réactions neuro-endocriniennes du stress.

Il est possible que les catécholamines jouent également un rôle dans la réponse au stress du système nerveux central.

Alors que la réponse des catécholamines périphériques au stress est réversible, rapide,et diminue avec le temps, il semblerait que les modifications induites par le stress au niveau du système nerveux central soient plus prolongées.

Leur persistance pourrait expliquer le comportement ultérieur de l'individu vis à vis d'un stress donné ou les réponses à d'autres stress (KOPIN 1976).Ces notions

sont encore trop imprécises et restent à confirmer.

Par contre, les conséquences du stress sont bien connues.

6°) La réponse de l'organisme à l'agression

La réaction à l'agression est uniforme et stéréotypée quelle que soit l'étiologie. En effet, "l'organisme n'est pas polyglotte" a écrit H. LABORIT.

Ces phénomènes sont plus ou moins importants selon l'intensité de l'agression et l'état antérieur de l'organisme considéré. Il s'agit donc "d'un processus totalement dynamique" (L. LEVI).

On peut schématiquement analyser la réponse aux agressions par la figure n°9. Dans de nombreuses circonstances, on voit que cette mise en jeu est salutaire, car les effets physiologiques des substances secrétées sont utilisés pour faire face à la demande métabolique de l'organisme.

C'est pourquoi nous souhaitons surtout insister ici sur la notion de réponse inadéquate, non adaptée à la demande, ce que l'on retrouve dans les états de stress. C'est en effet la démesure, le caractère exagéré de la réponse qui font la gravité du stress (SELYE 1950). Nous revenons ainsi au problème de distinction entre physiologie réactionnelle et état de stress.

7°) La quantification du stress:

La justification du dosage des catécholamines pour quantifier le stress.

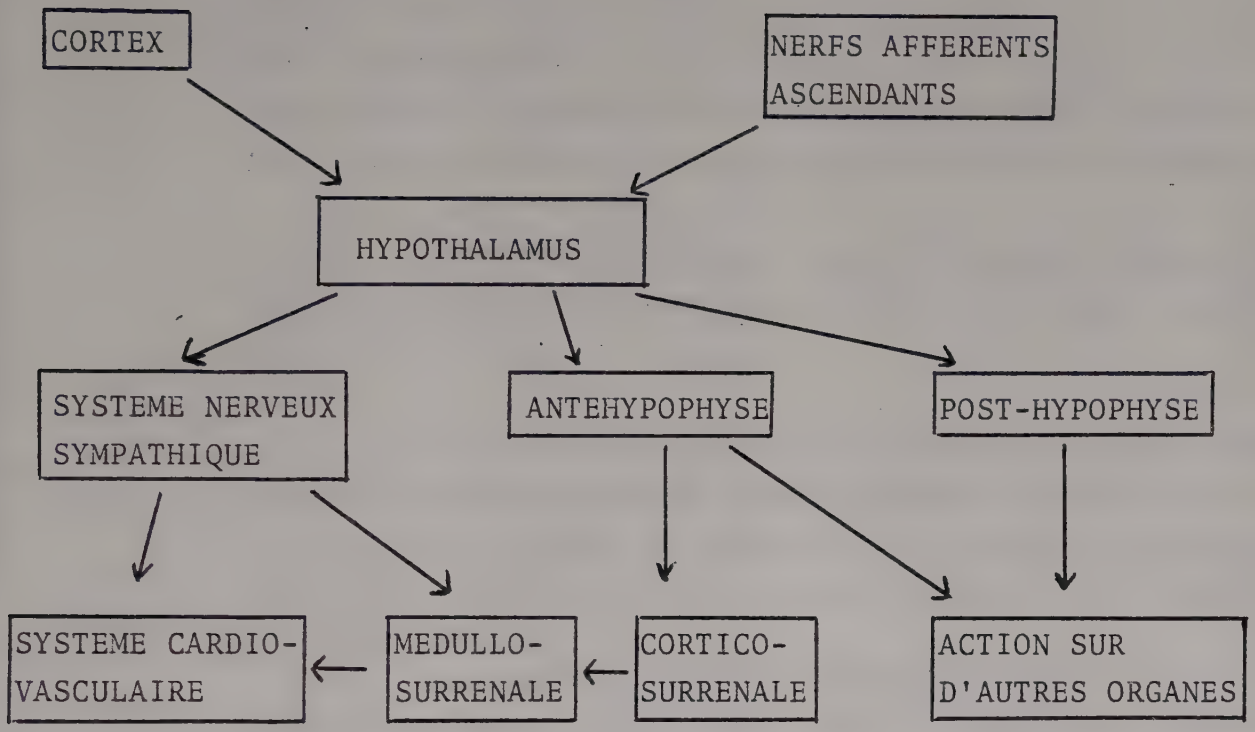


FIGURE n° 9 : LES COMPOSANTS DE LA REPONSE AUX AGRESSIONS

Une étude particulièrement précise réalisée par VON EULER, LEMZELL, LEVI et STROM (1959) sur l'activité surrénale du cortex et de la médullaire au cours du stress émotionnel a permis de montrer que le seuil de la mise en jeu du système adrénergique était plus bas, la riposte plus significative et plus prompte. Par ailleurs, nous avons vu les relations physiologiques étroites existant entre la secrétion cortico-surrénale et celle d'adrénaline.

Il est bien évident que ces notions n'étaient pas connues lorsque SELYE insista surtout sur l'axe hypophyso-cortico-surrénalien.

Il n'en reste pas moins qu'avec VON EULER (1964) nous pensons que certains stress peuvent entraîner des réactions plus intenses au niveau de la cortico-surrénale, comme ceux causés par les troubles métaboliques et ceux d'origine toxique.

Ces cas mis à part, l'ensemble des données de la littérature justifie que l'on limite l'étude des réactions neuro-endocriniennes du stress à celle du système adrénosympathique.

Voyons donc maintenant de plus près les travaux de VON EULER et coll. concernant en particulier l'effet des différents types de stress sur la secrétion d'adrénaline et de noradrénaline.

8°) Les stress augmentant la secrétion de noradrénaline, il faut retenir comme règle que la secrétion de noradrénaline est moins concernée par les stimuli émotionnels que celle d'adrénaline (VON EULER 1964). Cependant, une augmentation marquée de la libération de noradrénaline est observée dans les situations d'effort. En particulier, la réponse noradrénergique est particulièrement intense en réponse à des modifications de la pression

artérielle ou en réponse à l'hypothermie (VON EULER 1964, LEDUC J. 1961).

Nous allons voir plus en détail ces différentes notions.

- Les stress hémodynamiques :

Même le passage de la position couchée à la position debout fait tripler la secrétion de noradrénaline (SUNDIN 1958), indiquant ainsi une mise en jeu importante du système vaso-moteur. Ainsi on peut dire que la position debout est un stress circulatoire (VON EULER 1964). Lors de l'exercice musculaire, l'excrétion de noradrénaline peut augmenter de 20 à 30 fois par rapport aux valeurs de repos (VON EULER, HELLNER S. 1952, KLEPPING J. 1973).

- Des augmentations modérées de l'excrétion de noradrénaline ont été signalées lors de certains stress psychiques : angoisse, excitation, douleur et agression (LEVI, 1967).

- En revanche, l'excrétion de noradrénaline est constamment très augmentée chez les animaux exposés au froid (les études de LEDUC chez le rat, 1961). Si la secrétion de noradrénaline est bloquée par des moyens pharmacologiques lors de cette exposition, les animaux meurent (LEDUC 1961).

On voit donc l'importance capitale de cette réaction noradrénergique dans l'homéostasie du milieu intérieur.

9°) Les stress augmentant la secrétion d'adrénaline

L'excrétion augmentée d'adrénaline est classique

à la suite d'une hypoglycémie, par exemple à la suite d'une injection d'insuline (VON EULER 1952). Elle l'est aussi lors de l'exposition d'animaux au froid (BLOOM, VON EULER 1963).

Ces facteurs peuvent être décrits comme des stress "métaboliques" très différents des stress où le facteur psychique prédomine.

Au total

Le bilan adrénergique permet de situer l'amplitude du stress et surtout de distinguer deux types de réponses.

- une réponse spécifique noradrénergique sympathique, nécessaire à l'adaptation vasculaire et métabolique à l'effort.

- la réponse adrénergique médullo-surrénalienne de type aspécifique commune à toutes les situations d'agressions.

L'étude du bilan adréno-sympathique constitue donc une épreuve fonctionnelle du "stress".

Mais, il faut distinguer les périodes où les effets physiologiques des catécholamines sont utiles à l'organisme (KLEPPING) : on peut considérer ces périodes comme étant des périodes "réactionnelles" ou de stress sans détresse (SELYE 1950) et les périodes où les effets physiologiques des catécholamines ne servent pas, que l'on peut appeler à la suite de SELYE (1950) stress sans détresse.

Les instantanés de catécholamines plasmatiques et les données urinaires cumulatives permettent de

quantifier le stress.

A côté des états de stress variés présent dans des circonstances très diverses de la vie (hypoglycémie, agression par le froid), il existe des états post-agressifs majeurs dont le type est représenté par l'état de choc, celui-ci constituant un modèle particulièrement intéressant d'étude de la mise en jeu du système adréno-sympathique.

2 - SYSTEME ADRENO-SYMPATHIQUE ET CHOC

1°) Définition de l'état de choc

L'état de choc est consécutif à une insuffisance circulatoire aiguë suffisamment grave et durable pour retentir sur la perfusion tissulaire et compromettre ainsi les apports gazeux ou énergétiques au niveau cellulaire (DIETZMAN et LILLEHEI 1968).

Cette insuffisance circulatoire peut être absolue ; elle peut être relative, nous voulons dire par là "qu'une demande métabolique" tissulaire excessive peut rendre inadéquate un état circulatoire apparemment normal (ROE et KINNEY 1965). L'étiologie de la perturbation circulatoire permet de distinguer les différents types de choc (hémorragique, hypovolémique, septique, anaphylactique ou neurologique).

Devant la rupture de l'équilibre circulatoire, l'organisme va réagir par des modifications cardio-vasculaires à visée compensatrice qui vont essentiellement être le fait de réactions sympathiques : élévation de la fréquen-

ce cardiaque et des performances ventriculaires tendant à maintenir constant ou à augmenter le débit cardiaque, accroissement des résistances périphériques et redistribution du débit cardiaque au profit de circulations locales privilégiées (SLATER et coll. 1973, MORFAUX et BRALET 1977).

2°) Rôle du système adréno-sympathique

Le système adréno-sympathique joue donc un rôle capital dans la réponse homéostatique au choc.

Certains auteurs ont même évoqué le rôle du système adréno-sympathique comme cause de l'irréversibilité du choc. Ainsi, dès 1917 BAIN - BRIDGE et TREVAN puis ERLANGER et coll. (1919) évoquèrent les dangers possibles de taux circulants excessifs d'adrénaline. GREEVER et WATTS (1959) insistèrent sur l'augmentation des taux d'adrénaline dans le choc irréversible.

De même LILLEHEI et coll. (1962, 1964) ont montré que dans le choc, aussi bien chez l'animal que chez l'homme, existait une corrélation inverse entre taux sanguin de catécholamines et survie. De nombreuses publications ont repris depuis ces notions. Ainsi, BERK et coll. (1973, 1977) évoquent cette stimulation adréno-sympathique pour expliquer l'insuffisance respiratoire aiguë souvent présente dans le choc (A.R.D.S.). Pour notre part, nous sommes enclin de penser que la physiopathologie du choc est beaucoup plus complexe. Dès 1962 en effet, CROWEL et GUYTON ont établi, par l'étude des courbes de fonction ventriculaire, la réalité d'une insuffisance myocardique chez les chiens en état de choc irréversible. Cette notion a depuis été confirmée en clinique humaine (MOTIN et coll. 1973).

Sa pathogénie est plus discutée : le rôle de l'anoxie, de l'acidose, d'une hypo-réactivité aux catécholamines

semble bien établie, d'autres facteurs entrent sans doute également en jeu : diminution de la perfusion coronaire, ischémie sous endocardique du myocarde, facteurs locaux (GAJDOS et MARGENT 1976).

Quoiqu'il en soit, retenons que le taux de catécholaminémie est un reflet de la gravité du choc.

Si une notion universellement admise est l'existence d'une secrétion suffisante de catécholamines lors des états de choc, ce fait nous semble à nuancer pour le choc septique.

En effet, HARARI et coll. (1978) ont observé une altération de la synthèse des catécholamines au cours des chocs septiques : l'examen du tableau n° X permet en effet de noter que le taux de catécholamines plasmatiques est plus bas lors des chocs septiques. Cette notion est fort judicieusement complétée par l'étude de l'activité dopamine βhydroxylase, qui est significativement diminuée lors du choc septique. Il y a donc inhibition de l'activité de la dopamine β hydroxylase lors des chocs septiques, limitant ainsi la secrétion de catécholamines réactionnelles au choc.

Cette diminution de l'activité de la dopamine β hydroxylase est d'autant plus troublante que MILLER et coll. (1973) ont montré que lors des hypovolémies l'activité de D.B.H. était augmentée et, à l'inverse, en cas d'hypervolémie le taux de D.B.H. était diminué (après perfusion d'albumine).

Ces deux faits expliquent peut être les défaillances myocardiques observées fréquemment après remplissage correct des chocs septiques. Il serait très intéressant d'étudier ce problème.

	CATECHOLAMINES PLASMATIQUES TOTALES μg/l	DBH UI/l
TEMOINS	0,42 $\pm$ 0,03	21 $\pm$ 7
CHOCS NON SEPTIQUES	3,32 $\pm$ 0,75	28 $\pm$ 6
CHOCS SEPTIQUES	1,71 $\pm$ 0,35	8,6 $\pm$ 4

TABLEAU n° X :

TAUX DE CATECHOLAMINES TOTALES PLASMATIQUES ET ACTIVITE DE LA DOPAMINE β HYDROXYLASE

- VALEURS NORMALES
- LORS DES CHOCS NON SEPTIQUES
- LORS DES CHOCS SEPTIQUES

Selon HARARI et coll. 1978.

3°) Les stimuli : l'importance du rôle de l'hypoxie et de l'anoxie.

De nombreux stimuli augmentent la secrétion de catécholamines dans l'état de choc : modifications hémodynamiques de l'équilibre acido-basique, et ventilatoires. Ces derniers ont fait l'objet de nombreux travaux, en particulier pour ce qui concerne l'hypoxie et l'anoxie. SYLVESTER et coll. (1979) dans une étude chez le chien anesthésié, curarisé soumis à une hypoxie en ventilation contrôlée, observent une augmentation de près du double, voire du triple du taux basal de catécholamines plasmatiques. Ces travaux confirment les résultats de LAMMERANDT et DE HEIDT (1965).

Les modifications circulatoires secondaires à l'hypoxie sont plus dûes à une hyperactivité nerveuse sympathique qu'à une secrétion médullo-surrénalienne (KORNER et coll. 1967).

Si l'on compare, chez l'animal, les effets de l'hypoxie hypoxique à l'hypoxie oxycarbonée, on s'aperçoit que les effets hémodynamiques sont différents. Ces effets divergents sont en rapport avec les baroréflexes et chemoréflexes carotidiens (SYLVESTER et coll. 1979) et non pas à des différences dans le taux de catécholamines. Cette notion de baro et de chemorécepteur nous semble particulièrement importante à souligner.

HARRISON et SEATON (1965), dans une suite d'articles, ont insisté sur le rôle de l'hypercapnie comme stimulus de la secrétion adréno-sympathique, et de plus prouvent une notion fondamentale à connaître pour l'anesthésiologiste :

- la ventilation spontanée augmente de manière significative la secrétion adréno-sympathique chez le chien anesthésié par rapport à la ventilation contrôlée.

Par contre, ces auteurs ne retrouvent pas d'hyper ou d'hypo-activité adréno-sympathique lors de l'hypocapnie.

DUDZIAK (1978) insiste à l'inverse sur l'influence de la capnie sur les taux d'adrénaline, de noradrénaline : lorsque la P_{CO2} passe de 30 à 40 Torrs , il note une modification de 300 μg/l du taux de catécholamines totales plasmatiques.

Aussi, dans notre étude, une surveillance stricte de l'équilibre acido-basique et des gaz du sang a été pratiquée.

Au total

Le "modèle" d'agression que constitue l'état de choc est riche d'enseignement.

L'agression constituée par une intervention chirurgicale et son environnement de réanimation, a également fait l'objet de nombreux travaux cliniques et expérimentaux.

Nous l'envisagerons, à la lumière de notre propre travail et des données de la littérature, dans la discussion.

NOTRE ETUDE

TRAVAIL EFFECTUE DANS LE CADRE :

DU DEPARTEMENT D'ANESTHESIOLOGIE
(Pr Ag B. CAILLARD)

ET DU DEPARTEMENT D'EXPLORATION FONCTIONNELLE
(Pr J. KLEPPING)

Les prélèvements ont été effectués :

- dans le service de Clinique Chirurgicale
  (Pr H. VIARD ; Pr Ag M. DAVID)

- dans le service d'Orthopédie
  (Pr Ag P. GRAMMONT)

AU C.H.U. DE DIJON

Dans un premier temps, notre étude consiste en l'analyse de quinze dossiers d'exploration fonctionnelle du système adréno-sympathique, données recueillies à différents stades lors des périodes pré, per, post-opératoires chez quinze patients opérés sous circulation extra-corporelle et chez dix patients ayant bénéficié d'une chirurgie du carrefour aortique.

Les comparaisons portent sur les patients et les stades opératoires.

Nous verrons que seuls quatorze dossiers de chirurgie cardiaque et six dossiers sont exploitables pour l'analyse statistique.

Dans un second temps, nous analysons les données en comparant les patients, les stades opératoires et trois types de chirurgie considérés comme agressifs :

- la chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle

- la chirurgie du carrefour aorto-fémoral

- la chirurgie de la prothèse totale de hanche.

Pour ce faire, étant limité par le nombre de dossiers exploitables statistiquement lors de la chirurgie vasculaire, nous avons tiré au sort six dossiers parmi le groupe homogène des neuf malades ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien sous circulation extra-corpo-

relle et six dossiers parmi les dix neuf opérés de la hanche étudiés, pour ce qui concerne l'exploration du système adréno-sympathique,dans la thèse de PERRIN (Dijon 1977).

Dans le but de permettre une lecture plus aisée, nous avons groupé l'ensemble des données chiffrées (résultats des explorations du système adrénosympathique chez les différents malades et résultats des analyses statistiques) dans un second tome annexe (résultats).

Dans ce second tome, le lecteur trouvera également une analyse du matériel d'étude malade par malade.

EXPLORATION FONCTIONNELLE DU SYSTÈME ADRÉNO-SYMPATHIQUE

LORS DE :

LA CHIRURGIE DU CARREFOUR AORTIQUE

LA CHIRURGIE CARDIAQUE SOUS CIRCULATION EXTRA-CORPORELLE

MATÉRIEL ET MÉTHODES

I - MATERIEL D'ETUDE

Profil des malades proposés aux interventions et profil per-opératoire et post-opératoire

Nous avons utilisé, pour la réalisation de ce travail, tous les malades opérés dans le service de Clinique Chirurgicale (Pr VIARD, Pr Ag DAVID), dans une période donnée, sauf ceux traités ou ayant été traités, avec des drogues connues pour interférer avec le système adréno-sympathique.

Si ces patients avaient bénéficié d'exploration du système adréno-sympathique, les résultats seraient en effet faussés.

1°) Description des deux populations

- Pour les deux types de chirurgie, les données, malade par malade concernant le sexe, l'âge, le poids et la surface corporelle seront précisés dans les tableaux de résultat de l'exploration fonctionnelle adréno-sympathique (Tome II annexe, Tableaux p 149 à 179).

- Par ailleurs, pour chaque type de chirurgie, nous présentons dans le tome II annexe les principales données cliniques et biologiques pré-opératoires : (tome II annexe, tableaux p 180 et 182).

. Pour les malades ayant bénéficié d'une chirurgie du carrefour aortique

- antécédents, tension artérielle,

clairance de la créatinine et traitement suivi avant chirurgie (Tableau n° 180, Tome II annexe).

. Pour les malades opérés sous circulation extra-corporelle :

- antécédents, indication chirurgicale, tension artérielle, clairance de la créatinine et traitement avant chirurgie. (Tableau n° 182 Tome II annexe).

L'examen de ces différents tableaux nous conduit aux données synthétiques suivantes :

- répartition des 25 opérés selon l'âge :

REPARTITION DES 25 OPERES SELON L'ÂGE

	C.E.C	CARREFOUR AORTIQUE
AVANT 40 ANS	2	0
DE 40 À 50 ANS	10	3
DE 51 À 60 ANS	1	2
61 ANS ET PLUS	2	5

- répartition des 25 opérés selon le sexe :

C.E.C.	M = 13 F = 2
CARREFOUR	M = 9 F = 1

- il est à noter que tous les patients avaient une fonction rénale normale, aucun n'était hypertendu. Aucun patient n'avait de drogues interférant avec le système adréno-sympathique.

- nous avons résumé les principales données cliniques per-opératoires et post-opératoires de ces 25 patients dans les tableaux de la page 181,183 et 184 du tome II annexe.

. Pour les malades opérés du carrefour aortique, nous avons noté le type d'anesthésie, la durée du clampage aortique, les pertes estimées pendant l'intervention (qui ont été, dans tous les cas compensées), les données de la surveillance des gaz du sang, et les paramètres hémodynamiques et thermiques. De cet ensemble de données, il faut surtout déplorer la survenue d'un décès lors du réveil anesthésique. Mr GUE... (obs. 4) a présenté au réveil une hypoxie intense causée par un oedème pulmonaire massif s'accompagnant de cyanose périphérique avec marbrures. La température rectale au réveil était de 35°. Le décès survient malgré la réanimation.

Pour ce qui concerne les malades de chirurgie cardiaque, nous rapportons, dans les tableaux p. 183 et p. 184 tome II annexe, les principales données cliniques et biologiques per et post-opératoires : (type d'intervention, durée de C.E.C., débit C.E.C., température moyenne lors de la C.E.C., durée de réchauffement, température fin de C.E.C., au réveil, principaux éléments post-opératoires immédiats).

De cet ensemble de données, plusieurs éléments sont à souligner :

Les quinze opérés sous circulation ex-

tra-corporelle sont répartis selon cinq types d'intervention chirurgicale de la manière suivante :

PONTAGE CORONAIRE	VALVE AORTIQUE	VALVE MITRALE	C.I.A.	ANEVRYSME AORTE THORACIQUE
9	3	1	1	1

Un de nos opérés pour remplacement valvulaire (obs. 13) n'a pas repris d'activité cardiaque propre en fin de circulation extra-corporelle malgré l'assistance circulatoire et la réanimation.

Examinons maintenant les méthodes.

MÉTHODES

I - PROTOCOLE ANESTHESIQUE :

1°) Prémédication :

Chez 13 opérés de chirurgie cardiaque, elle a associé 10 à 15 mg de Droperidol à 1/2 mg d'Atropine. Deux opérés ont reçu 20 mg de Diazepam et 1/2mg d'Atropine (contre-indication du Droperidol du fait de l'état cardiaque). Chez les dix malades de chirurgie vasculaire, elle a consisté en 10 mg de Droperidol et de 1/2 mg d'Atropine.

2°) Induction et entretien de l'anesthésie :

Nous avons utilisé la neurolepanesthésie ou l'anesthésie analgésie lorsque l'usage du Droperidol n'était pas souhaitable.

L'induction a donc été réalisée par injection de doses fractionnées de Fentanyl et de Droperidol (dans les cas où il a été utilisé), la perte de connaissance étant induite par de faibles doses d'un barbiturique d'action ultra-courte, le Methohexital (Brietal $^{+}$) et entretenue par un mélange protoxyde d'azote (la proportion respective a été en général d'un tiers, deux tiers), en circuit ouvert.

L'utilisation d'un pachycurare, le pancuronium (Pavulon) permet l'obtention d'une myorésolution, qui en facilitant le travail de l'opérateur évite des manoeuvres trop traumatisantes.

Le malade étant intubé, sa ventilation peut alors être contrôlée par un respirateur, type R.P.R.
Les paramètres ventilatoires sont règlés de manière à obtenir une P_aCO_2 comprise entre 35 et 40 Torrs et une P_aO_2 supérieur à 100 Torrs.

L'entretien de l'anesthésie est obtenu par des réinjections de doses fractionnées de Fentanyl et de Droperidol lorsque l'état clinique du malade le nécessite.

Au total, les tableaux n° 185, 186, 187 et 188 tome II annexe, renseignent le lecteur intéressé sur l'anesthésie des différents opérés, en doses totales, en doses totales rapportées au Kg de poids et sur la moyenne et l'écart-type à la moyenne des doses totales rapportées au kilo de poids corporel. Le tableau suivant en découle :

DOSES TOTALES MOYENNES (μG/KG POIDS)	C.E.C. (15 cas)	CARREFOUR (10 cas)
DROPERIDOL	552 $\pm$ 31 (13)	383 $\pm$ 17 (6)
FENTANYL	35 $\pm$ 2	32 $\pm$ 3
PANCURONIUM	196 $\pm$ 8	168 $\pm$ 13
METHOHEXITAL	497 $\pm$ 87 (12)	1928 $\pm$ 388 (8)

( ) nombre de malades concernés

Ce tableau nous montre surtout que la dose d'analgésique rapportée au kilo de poids est, qu'il s'agisse des opérés sous C.E.C. ou des opérés vasculaires, relativement voisine : Fentanyl 35 $\pm$ 2 μ g/kg pour les C.E.C., 32 $\pm$ 3 μ g /Kg pour les carrefours aorto-fémoraux.

II - PROTOCOLE DE PRELEVEMENTS DU SANG ET PROTOCOLE DE SURVEILLANCE

Le protocole de prélèvement est donné ci-dessous.

PRELEVEMENTS PRE-OPERATOIRES	- LA VEILLE ET PLUSIEURS JOURS AVANT L'INTERVENTION (LE MATIN AU REPOS)
PER-OPERATOIRES	- APRES INDUCTION ANESTHESIQUE ET AVANT TOUTE CHIRURGIE - AU COURS DE L'EXPLORATION ABDOMINALE OU APRES STERNOTOMIE AVANT C.E.C. - SOUS CLAMPAGE AORTIQUE OU SOUS C.E.C. - APRES DECLAMPAGE AORTIQUE OU FIN C.E.C. - AU REVEIL ANESTHESIQUE (DANS LES MINUTES APRES ARRET DU PROTOXYDE D'AZOTE).
POST-OPERATOIRES	- DEUX HEURES APRES RETOUR DANS LA SALLE DE REANIMATION - LES 1e, 2e, 3e JOURS POST-OPERATOIRES

Les prélèvements sanguins sont effectués au niveau de la partie inférieure de la veine cave supérieure (par l'intermédiaire d'un cathéter veineux en position centrale), à l'entrée de l'oreillette droite.

Dans le temps, les prélèvements des "instantanés plasmatiques" sont situés au milieu d'une période de recueil des urines.

III - METHODOLOGIE DES DOSAGES

L'exploration fonctionnelle du système adréno-sympathique fait appel, nous l'avons vu, au dosage des catécholamines selon deux modes de prélèvements, l'un global, urinaire, étudie l'activité adréno-sympathique sur une période donnée, l'autre ponctuel, plasmatique, renseigne à un instant précis sur cette activité.

Nous avons cru bon de confronter ces données aux dosages des acides gras libres plasmatiques.

Nous allons analyser les techniques de dosages qui ont été utilisées pour cette étude.

Tous les dosages ont été effectués au laboratoire d'exploration fonctionnelle (Pr J. KLEPPING).

1°) Dosages plasmatiques :

A) Catécholamines totales, adrénaline, noradrénaline

Le sang, 25 à 30 ml, est prélevé dans un tube réfrigéré contenant 1000 UI d'Héparine et 0,25 ml d'un anti-oxydant : le métabisulfite de sodium en solution à 2% dans du sérum physiologique. L'échantillon est rapidement centrifugé au froid, cinq minutes à 2500 tours.

On recueille le plasma immédiatement déféqué à l'aide de l'acide perchlorique pur.

Une deuxième centrifugation à 16 000 G pendant 20 minutes à +2°C est réalisée après agitation pendant une minute sur un appareil du type "VORTEX GENIE".

Le defecat perchlorique ajusté à pH = 8,5 est ensuite introduit sur une colonne d'alumine afin de fixer sélectivement les catécholamines. Après elution par 5 ml d'acide perchlorique 0,1 N, l'adrénaline et la noradrénaline sont estimées par spectrofluorométrie différentielle semi-automatique d'après la méthode d'ANDERSON et coll (1974).

La sensibilité de la méthode est égale à 1 ng dans la prise d'essai.

La différentiation entre adrénaline et noradrénaline est réalisée par lecture de la fluorescence des composés trihydroxyindoles à deux pH différents.

Le coefficient de variation intra-essai est égal à 15% pour l'adrénaline et à 10% pour la noradrénaline.

B) Activité dopamine β hydroxylase

L'activité DBH est mesurée sur le plasma préparé pour la mesure des catécholamines plasmatiques par la méthode spectrophotométrique de KATO et coll. (1974).

L'activité enzymatique est mesurée dans les conditions optimales en présence d'une concentration saturante de substrat, la tyramine.

L'activité DBH est exprimée en n moles d'octapamine formée par la β hydroxylation de la tyramine pendant une incubation d'une minute à 37°C en présence d'un ml de plasma (n moles/min/ml).

Du fait des grandes variations inter-individuelles de l'activité DBH, dans ce travail, chaque sujet est son propre témoin.

C) Dosage des acides gras libres plasmatiques (Technique de HO et MENG, 1969)

Les acides gras sont extraits par la technique de DOLE et mis en phase heptane/chloroforme après évaporation complète du mélange d'extraction.

En présence d'une solution saturée de Na_2SO_4/ K_2SO_4 , le nickel radio-actif se chélate aux acides gras. Le complexe ainsi obtenu est extrait par la triethanolamine et compté à l'aide d'un compteur β en présence de 10 ml de mélange de scintillation Toluène/POPOP/PPO.

2°) Dosages urinaires

A) Catécholamines urinaires totales, adrénaline, noradrénaline

Les catécholamines totales (libres et conjuguées) obtenues après hydrolyse à 100°C et à pH acide sont, dans un premier temps extraites de l'urine par passage sur $Al_2 O_3$ activée. Après elution par l'acide acétique 0,25 N, on procède au dosage de ces amines à l'aide d'une méthode spectrofluorescimétrique différentielle (Méthode d'ANDERSSON et coll. 1974) permettant de mesurer sélectivement adrénaline et noradrénaline.

B) Excrétion urinaire de l'acide vanylmandélique et des métanéphrines

L'acide vanillylmandélique est isolé de l'échantillon urinaire par extraction à l'aide de l'acétate d'éthyl puis oxydé en vanilline par le métaperiodate de sodium.

Le produit ainsi formé est estimé photométrique à 350 nm (Méthode de PISANO et coll. 1962).

Les méthoxyamines fixées sur résine échangeuse d'ions AMBERLITE C G 50 sont eluées par l'ammoniaque 4 N. Après oxydation par le métaperiodate de sodium en milieu alcalin, la vanilline ainsi formée est mesurée photométriquement à 350 nm (Méthode de PISANO, 1960).

3°) Critiques méthodologiques :

La méthode radio-enzymatique actuellement utilisée au laboratoire de physiologie (Pr J.KLEPPING) pour le dosage des catécholamines plasmatiques, présente de nombreux avantages par rapport à celle utilisée pour cette étude :

- volume de sang plus faible nécessaire : il suffit de 0,15 ml de plasma soit environ 0,3 ml de sang pour trois essais

- sensibilité de la méthode beaucoup plus importante

- méthode plus spécifique

- méthode plus fiable par rapport à la technique antérieurement utilisée.

IV - EXPRESSION DES RESULTATS

Les tableaux p 149 à 179 Tome II annexe, donnent les résultats des 25 dossiers d'exploration fonctionnelle.

L'examen de ces tableaux nous conduit à plusieurs remarques :

- pour l'exploitation statistique de nos données, nous ne pouvons retenir que huit stades, les

stades : veille de l'intervention, les stades per-opératoires et les deux premiers stades de la période post-opératoire.

- De même, seules 14 explorations fonctionnelles lors des C.E.C. et six lors des carrefours aortiques sont utilisables (décès, prélèvements coagulés, tubes cassés, perdus ...)

V - METHODE STATISTIQUE

Un premier type d'analyse statistique porte sur un tableau factoriel à deux entrées, constituées par les facteurs patient et stade opératoire dans une intervention déterminée, pour le dosage d'un composé reflétant l'activité du système adréno-sympathique. Le modèle paramétrique additif linéaire est le suivant :

$$y_{ij} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \varepsilon_{ij}$$

où μ est la moyenne de la population

α_i est l'effet aléatoire du $i^{ème}$ patient ;
$i = 1,2,\ldots, p$

β_j est l'effet fixé du $j^{ème}$ stade opératoire ;
$j = 1,2,\ldots,s$

ε_{ij} est l'effet-erreur aléatoire expérimentale.

La validité des tests statistiques repose sur les conventions ci-après :

- les α sont distribués normalement avec moyenne zéro et variance commune σ^2_α

- les ε sont distribués normalement avec moyenne zéro et variance commune σ^2

- tous les paramètres sont indépendants les uns des autres.

Le canevas de l'analyse de variance est explicité dans le tableau de la page 97-98.

Les hypothèses nulles

$H_o : \sigma_\alpha^2 = 0$ (pas d'effet patient) et $H_o : \beta_j = 0$ (pas d'effet stade opératoire)

sont testées respectivement par CMP/CME et CMS/CME. Si les hypothèses nulles correspondantes sont vraies, alors les rapports CMP/CME et CMS/CME sont des valeurs numériques

$$f_{(p-1),(p-1)(s-1)} \quad \text{et} \quad f_{(s-1),(p-1)(s-1)}$$

de la variable aléatoire F. A ce titre, il faut qu'elles se retrouvent dans les limites des valeurs théoriques correspondantes de la table des F pour la probabilité choisie de l'erreur de première espèce.

Au surplus, la somme des carrés pour les stades sera, la plupart du temps, partionnée en trois SC :

- SC pré, per, post-opératoire
- SC dans per-opératoire
- SC dans post-opératoire ,

chacune affectée du nombre de degrés de liberté correspondant. Les carrés moyens seront testés pour leur signification éventuelle.

On trouvera en annexe les tableaux des données et ceux des analyses de variances correspondantes.

SOURCE DE VARIATION	dl	SC	CM	E(CM)	F
TOTAL	ps-1	SCT			
PATIENTS	p-1	SCP	CMP = SCP/(p-1)	$\sigma^2 + s\sigma_\alpha^2$	$f_{(p-1),(p-1)(s-1)}$
STADES	s-1	SCS	CMS = SCS/(s-1)	$\sigma^2 + \frac{p}{s-1} \sum_j \beta_j^2$	$f_{(s-1),(p-1)(s-1)}$
ERREUR	(p-1)(s-1)	SCE	CME = SCE/(p-1)(s-1)	σ^2	

Pour notre analyse statistique nous avons retenu trois périodes et huit stades :

- période pré-opératoire : stade veille de l'intervention
- période per-opératoire : cinq stades

. 1er stade, après induction anesthésique

. 2ème stade, lors de l'exploration abdominale pour les carrefours aorto-fémoraux et lors de la sternotomie pour les C.E.C.

. 3ème stade per-opératoire, lors du clampage aortique ou lors de la C.E.C. Dans la suite de l'exposé, dans un souci de clarté, nous parlerons de stade C.E.C." et de stade clampage.

. 4ème stade per-opératoire, stade après déclampage aortique ou fin C.E.C.

. enfin 5ème stade per-opératoire, au réveil, après arrêt du protoxyde d'azote.

- Dans la période post-opératoire, nous avons retenu deux stades. Le stade 2 heures après le réveil et le stade le lendemain de l'intervention ou stade "jour post-opératoire".

Les tableaux de moyennes et de variances, présentés dans le tome II annexe et leur représentation graphique, présentée à la p235 à 247 de ce tome, ont été calculés comme suit :

1°) Pour la moyenne intra-stade :

On calcule la moyenne des observations pour un stade donné. La moyenne de l'ensemble des stades correspond à la moyenne générale pour l'intervention considérée.

2°) Pour la variance intra-stade :

Pour calculer la variance intra-stade, commune à tous les patients à ce ième stade opératoire, il suffit d'ajouter la somme des carrés patients et la somme des carrés erreurs, divisé par s (p-1). Car, si l'on considère un plan à un seul facteur, le facteur stade, la somme des carrés erreurs pour un tel plan est la somme des carrés pour les patients étant donné le stade (c'est à dire la somme des carrés intra-stades). Cette somme des carrés est la somme de la SC patients et de la SC erreur (patients par stade) pour un plan à deux facteurs, stade et patient.

Donc, on trouve la variance erreur commune (variance intra-stade) pour le plan à un seul facteur de la manière suivante à partir du plan à deux facteurs :

$$s_x^2 = \frac{\text{SC Patients} + \text{SC (Patients x Stades)}}{s\ (p-1)}$$

$$s_{\bar{x}}^2 = \frac{s_x^2}{n}$$

$$s_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{s_x^2}{n}}$$

Les tableaux des moyennes et des variances et leurs représentations graphiques font donc abstraction du facteur patient. Il s'agit donc d'un tableau de mesures établi sur la base d'un plan à un seul facteur.

RESULTATS

Les données suivantes ont été étudiées par analyse de variance à deux facteurs (stades et patients) :

Pour les carrefours aorto-bifémoraux :

- au niveau du plasma :

. catécholamines totales, adrénaline, noradrénaline et acides gras libres plasmatiques.

- dans les urines :

. catécholamines totales.

Pour les données plasmatiques recueillies chez les patients ayant bénéficié d'une C.E.C. : catécholamines totales, noradrénaline, adrénaline, acides gras libres

- dans les urines :

. en débit par minute : catécholamines totales, adrénalinurie, noradrénalinurie, métanéphrines et VMA

. en μg/100 mg de créatinine : les catécholamines totales.

Les tableaux de contingence et les analyses de variance sont présentés dans le Tome II de la page 189 à la page 234.

Les résultats sont les suivants :

1°) Pour les prothèses aorto-bifémorales :

Au niveau plasmatique, on ne note pas de différence significative pour tous les stades et les individus en ce qui concerne les catécholamines plasmatiques totales et l'adrénaline. Par contre, pour la noradrénaline et les acides gras libres plasmatiques existe une différence inter-individuelle respectivement significative et très significative dans l'échantillon de population étudiée. Les individus réagissent donc différemment à l'agression.

Sur le plan urinaire, les catécholamines totales ne varient pas significativement entre les individus, il n'y a pas de différence significative entre les périodes pré, per et post-opératoire, ni à l'intérieur de la période post-opératoire. Par contre, si l'on considère la période per-opératoire, on note l'existence d'une différence significative. C'est le réveil qui est le stade significativement le plus élevé dans le per-opératoire.

2°) Pour les patients ayant bénéficié d'une circulation extra-corporelle, on obtient les résultats suivants :

Au niveau des instantanés plasmatiques

a) Les catécholamines totales varient significativement entre les individus mais surtout très significativement en fonction des différents stades opératoires pris dans leur ensemble. Une analyse plus fine permet de discerner une différence hautement significative entre les périodes pré, per et post-opératoire, et entre les divers temps per-opératoires. Par contre, on ne note pas de différence statistiquement significative entre les deux temps étudiés dans la période post-opératoire.

Les analyses statistiques permettent de retenir de manière hautement significative l'élévation des catécholamines totales plasmatiques lors du stade C.E.C. par rapport aux taux observés lors des stades sternotomie, induction, de la veille ou du lendemain de l'intervention.

En revanche, les taux plus élevés constatés lors de la C.E.C. ne sont pas significativement différents de ceux observés lors du réveil, à l'arrêt du protoxyde d'azote.

Notons également qu'il n'y a pas de différence statistique si l'on compare les résultats des dosages de catécholamines totales lors du jour pré-opératoire et lors de l'induction, lors de l'induction et lors de la sternotomie, enfin entre le jour pré-opératoire et le jour post-opératoire.

b) Examinons maintenant le comportement de l'adrénalinémie.

Celle-ci varie significativement entre les patients, ceux-ci réagissent donc différemment à l'agression. Mais surtout l'adrénaline plasmatique varie de manière hautement significative en fonction des stades opératoires entre les périodes pré, per et post-opératoire et à l'intérieur de la période per-opératoire. Si le taux d'adrénaline plasmatique ne varie pas de manière significative entre le pré-opératoire et l'induction anesthésique, entre l'induction et la sternotomie, son taux par rapport au stade antérieur augmente de manière hautement significative lors de la C.E.C. ; on ne retrouve pas de diminution significative de ce taux jusqu'au stade arrêt du protoxyde d'azote ; alors que deux heures après le réveil, l'adrénalinémie est significativement plus basse comparée au taux C.E.C.. Le taux d'adrénaline diminue donc dès la 2ème heure post-opératoire et à ce stade, tout comme le lendemain matin, on ne peut plus noter de différence significative avec l'adrénalinémie du stade pré-opératoire.

c) Le comportement global de la noradrénalinémie est voisin de celui de l'adrénaline sauf une différence hautement significative entre le stade C.E.C. et le stade

fin C.E.C. Par rapport à ce dernier, le taux de noradrénalinémie remonte au stade réveil si bien que l'on ne peut saisir de différence statistique entre C.E.C. et réveil, en cela comportement identique à celui de l'adrénaline.

d) Au cours de la chirurgie cardiaque, les acides gras libres plasmatiques ne varient pas de manière significative entre les individus, mais aussi entre les périodes pré, per et post-opératoires. En revanche, lors du per-opératoire, on discerne par l'analyse des calculs statistiques des différences très significatives entre les stades : le taux d'acides gras libres est plus élevé lors de la C.E.C. et l'on retrouve une différence hautement significative entre C.E.C. et sternotomie, C.E.C. et réveil, C.E.C. et induction. Il existe une différence de même importance entre C.E.C. et jour pré-opératoire, qui n'est seulement qu'une différence significative entre C.E.C. et premier jour post-opératoire. Par rapport à C.E.C., les acides gras libres plasmatiques sont diminués de façon significative dès fin C.E.C. Il est intéressant de noter que le taux d'acides gras libres plasmatiques est plus élevé lors de l'induction par rapport au réveil et ceci de manière hautement significative. Mais il n'y a pas de différence significative entre les taux d'acides gras libres"pré-opératoires" et "induction" ainsi qu'entre les taux "induction" et "sternotomie". Dans la période post-opératoire, il faut noter une différence hautement significative entre le taux élevé d'acides gras libres jour opératoire et celui deux heures après le réveil.

De cette étude des acides gras libres plasmatiques, il nous semble nécessaire de retenir surtout deux notions :

1°) Les variations du taux d'acides gras libres sont relativement bien corrélées avec les taux plasmatiques de catécholamines.

2°) Deux périodes sont particulièrement intéressantes à étudier :

- fin de C.E.C. où le taux d'acides gras libres est diminué de manière hautement significative par rapport au stade C.E.C. Ce stade fin de C.E.C. est celui du réchauffement progressif. Il nous faut ici rappeler le profil évolutif des catécholamines car sa comparaison avec celui des acides gras libres est utile : certes, l'adrénalinémie n'est plus aussi haute lors de ce stade fin C.E.C. que lors du stade C.E.C., mais cette différence n'est pas significative. Par contre, la noradrénaline diminue de manière hautement significative entre ces deux stades. Or, la lipolyse est surtout induite par la noradrénaline. Dans ce stade, il y a donc diminution de la lipolyse et/ou augmentation de l'utilisation des acides gras libres.

- au réveil, le taux des acides gras libres est particulièrement bas, alors que les catécholamines plasmatiques sont particulièrement hautes. Il est démontré qu'il s'agit au réveil d'une véritable épreuve d'effort (MELOCHE 1974). Or la noradrénalinémie est particulièrement haute au réveil. Donc, la lipolyse doit augmenter. Le taux des acides gras libres est diminué. Donc, la métabolisation des acides gras libres doit être augmentée à ce stade. Ainsi fin C.E.C. et réveil ont un comportement métabolique voisin : catécholamines élevées, acides gras libres diminués.

Il serait utile, pour distinguer lipolyse et utilisation des acides libres, d'étudier le quotien respiratoire.

Dans les urines, nous avons examiné les taux de catécholamines totales, d'adrénaline, de noradrénaline, les VMA et les métanéphrines.

L'examen des résultats statistiques permet de noter que l'évolution de l'adrénalinurie, la noradrénalinurie et les catécholamines totales urinaires, exprimées en débit-minute, sont corrélées avec les instantanés plasma-

tiques respectifs. Un seul stade est totalement discordant par rapport aux données plasmatiques : c'est le stade C.E.C. En effet, l'adrénalinurie, la noradrénalinurie et leur somme est hautement significativement plus élevée lors du réveil que lors de la C.E.C., de même les tests statistiques ne permettent pas de distinguer le taux C.E.C. du taux noté lors de la sternotomie ni même de celui de l'induction. Donc au stade C.E.C. l'augmentation constatée dans le plasma ne se retrouve pas dans les urines. Le stade C.E.C. correspond à un prélèvement effectué lors d'une hypothermie souvent fort importante, destiné à la protection des parenchymes nobles. La C.E.C. est responsable de perturbations hémodynamiques aggravées encore par l'hypothermie, avec pour conséquence une chute de la filtration glomérulaire. Lors de l'hypothermie, le métabolisme des catécholamines est sans doute bouleversé. Le froid doit également jouer sur le reuptake (reprise des catécholamines). Aussi, avons-nous repris l'étude statistique antécédente, en exprimant les résultats de catécholamines totales urinaires par rapport à la créatinurie. Les résultats ainsi exprimés démontrent la différence hautement significative entre le taux de catécholamines totales urinaires C.E.C. et celui de l'induction. Ainsi, les résultats exprimés par rapport à la créatinurie, atténuent les discordances constatées au stade C.E.C. La créatinurie /mn n'étant pas un reflet direct de la filtration glomérulaire, il est vraisemblable qu'on améliorerait encore la corrélation plasma-urines à ce stade C.E.C., avec un marqueur plus précis de la filtration glomérulaire. Pour vérifier ces dires, il serait intéressant de pratiquer une clairance fractionnée de la créatinine endogène, voire une étude plus sophistiquée de la fraction de filtration. Il serait également très intéressant de comparer les catécholamines urinaires par rapport aux modifications hémodynamiques. Actuellement, tous les malades valvulaires sont suivis en per-opératoire et en post-opératoire immédiat par des études hémodynamiques répétées à l'aide d'un cathétérisme droit (SWAN 1975), ce qui permet une étude du débit cardiaque par la méthode de thermodilution. Le débit de la C.E.C. étant connu, il serait peut être profitable de comparer les mesures hémodynamiques de ces différents stades avec la clairance de la créatinine. Il faudrait bien

entendu également tenir compte des différences thermiques. Les remarques faites pour les catécholamines urinaires totales exprimées en débit/mn pour le temps C.E.C. sont également valables pour les dosages d'adrénalinurie et de noradrénalinurie à ce stade.

Les dosages de VMA évoluent lors des différents stades de manière grossièrement comparable à ceux des catécholamines urinaires totales. Notons cependant que les différences constatées avec le dosage en débit de catécholamines sont atténuées. La même remarque méthodologique que nous venons de faire pour les dosages urinaires de catécholamines totales, d'adrénaline et de noradrénaline est valable pour le dosage des VMA.

L'étude statistique du profil des métanéphrines exprimée en débit-minute ne permet ni de distinguer une différence inter-individuelle ni une différence entre les différents stades étudiés.

Au terme de cette étude sur l'évolution des catécholamines au cours d'une intervention à coeur ouvert, et des carrefours aortiques
les conclusions suivantes peuvent être discutées :

L'étude des instantanés plasmatiques et l'ensemble des données urinaires présente un intérêt certain en ce qui concerne la méthodologie à utiliser, la physiologie et la physiopathologie de l'agression, enfin et surtout présente un intérêt pour l'étude du comportement des patients sous le type d'anesthésie choisie, l'anesthésie à forte composante analgésique (Fentanyl 35 μ g/kg) ;

1°) Du point de vue méthodologique, globalement, l'étude des instantanés plasmatiques et des données urinaires cumulatives montre, lors des carrefours aortiques et des opérations à coeur ouvert, des résultats concordants. Ceci peut être interprété comme le gage de la fiabilité des méthodes de dosage utilisés.

Cette analyse n'est plus valable lors du stade C.E.C.,

où les dosages sanguins et urinaires des catécholamines évoluent différemment. Ne peut être nié le rôle de "l'orage" hémodynamique représenté par l'arrêt de l'activité cardiaque et de son remplacement par une pompe avec ses conséquences obligatoires sur les circulations locales, non plus que le rôle de l'hypothermie.

Aussi, le métabolisme hépatique et rénal normal des catécholamines se trouve bouleversé. L'expression des résultats urinaires en débit par minute procède alors d'une mauvaise formulation. Une constatation du même ordre a été faite par HINE et coll. (1976). L'excrétion des catécholamines est en effet proportionnelle au débit urinaire.

Ceci explique le mauvais reflet urinaire des taux plasmatiques observés lors du temps C.E.C. Nous proposons pour corriger cette formulation d'essayer, dans ces situations de bas débit, d'exprimer les résultats soit en fonction de la fraction filtrée qui peut être explorée grossièrement par la pratique de clairances fractionnées de la créatinine endogène soit de tenter de pondérer les résultats par rapport aux modifications hémodynamiques et thermiques ce qui est beaucoup plus difficile et qui suppose une réponse proportionnelle de la filtration glomérulaire aux modifications hémodynamiques. Ce point est à étudier.

Une étude récente du métabolisme rénal des catécholamines chez le rat montre qu'existe non seulement une filtration mais aussi une secrétion tubulaire des catécholamines (BAINES et coll. 1979). La clairance de la noradrénaline a été également étudiée par JUCHMES et coll. (1978).

2°) <u>En ce qui concerne la physiologie et la physiopathologie de l'agression</u>, plusieurs notions nous semblent intéressantes dans cette étude. Il faut déjà noter que l'acte opératoire entraîne une réponse adrénosympathique de type mixte que nous pouvons bien distinguer :

A- Une réponse noradrénergique correspondant aux deux situations critiques hémodynamiques : la circulation extra-corporelle et le réveil. Ces deux stades sont les seuls où l'on puisse discerner dans la phase opératoire une réponse noradrénergique. Ce faisant, les résultats de notre étude concordent parfaitement avec les données de la littérature, puisqu'il est bien admis que la noradrénaline est augmentée dans le sang uniquement quand l'activité sympathique dépasse une valeur seuil en intensité et en durée.

B- La réponse adrénergique qui correspond à l'activité médullo-surrénale est plus étalée dans le temps opératoire et post-opératoire immédiat.

Elle correspond probablement plus aux perturbations métaboliques et thermiques.

C- Les taux d'acides gras libres sont bien corrélés avec ceux des catécholamines plasmatiques dont ils complètent l'étude.

En effet, on peut distinguer entre les stades différents types de réactions :

- 1er type : stade où les catécholamines et les acides gras libres plasmatiques sont élevés : c'est le cas de la C.E.C. Il y a lipolyse et sans doute diminution de la métabolisation des AGL.
- 2ème type : stade où les catécholamines sont élevées, les acides gras libres bas : à la fin de la C.E.C. et au réveil. La métabolisation des AGL est supérieure à la lipolyse.
- 3ème type : stade où les catécholamines sont basses et les acides gras libres élevés : c'est le premier jour post-opératoire.

Le premier type de stade correspond au stress avec détresse. En revanche, le deuxième type avec sa réponse métabolique harmonieuse, est du domaine de la physiologie réactionnelle : il correspond en espèce à la réaction adréno-

sympathique fournissant des substrats énergétiques nécessaires à l'organisme lors du réchauffement ou du réveil anesthésique. Le troisième type, où les catécholamines sont déjà revenues à la normale alors que les acides gras libres sont élevés correspond sans doute au reflet tardif du stress avec détresse.

Il est alors apparu intéressant de faire l'étude statistique des variations de la glycémie, que nous avions dosée, mais dont nous n'avons pas parlé volontairement, car le "priming" de la C.E.C., contenant du glucose, fausse partiellement les résultats de la glycémie dans le stade C.E.C.. D'autre part, la glycémie est un paramètre contrôlé par de nombreuses hormones. Ses variations sont difficiles à analyser. (p 212 à 214 tome II).

En revanche, l'évolution glycémique entre les stades C.E.C., après C.E.C. et réveil nous semble parfaitement utilisable.

La diminution de la glycémie entre le stade C.E.C. et le stade fin C.E.C. est hautement significative.

La diminution glycémique entre le stade fin C.E.C. et réveil est encore plus hautement significative.

Ceci confirme donc l'utilisation des substrats énergétiques lors du stade après C.E.C. et réveil. En effet, après C.E.C., nous voyons que la glycémie commence à chuter significativement. Dans le même temps, l'adrénalinémie reste élevée. Au réveil la glycémie s'effondre. A ce stade, adrénaline et noradrénaline plasmatique sont particulièrement élevées. Ces deux faits peuvent être interprétés comme étant une consommation des effets respectifs de la noradrénaline et de l'adrénaline par l'organisme. Ainsi l'évolution glycémique permet d'aboutir à des conclusions semblables à celles des acides gras libres plasmatiques.
Il est bien évident que l'étude de l'évolution de l'insulinémie lors des différents stades aurait été très intéressante.

3°) Réflexions anesthésiologiques

Envisager l'action des anesthésiques et des adjuvents de l'anesthésie sur ce système nous oblige à plusieurs remarques préliminaires :

1 - Une augmentation du taux des catécholamines plasmatiques ne saurait être interprétée comme une hyperactivité adréno-sympathique sans avoir envisagé une interaction de la drogue avec le recaptage de l'adrénaline ou de la noradrénaline ou avec leur dégradation enzymatique (VON EULER 2970, OYAMA 1973).

Dans notre étude, les VMA urinaires évoluent de manière grossièrement comparable avec les catécholamines urinaires totales.

Ceci nous semble un élément pour affirmer qu'il s'agit bien d'un problème d'augmentation de la synthèse des catécholamines et non une modification de la refixation ou du métabolisme des catécholamines.

2 - La notion de relation dose - effet est capitale en pharmacologie.

Nous nous efforcerons donc de préciser les doses d'analgésiques utilisés dans les travaux de la littérature que nous comparerons aux notres.

3 - Il nous faut toujours avoir présent à l'esprit la difficulté d'interprétation des résultats observés dans la littérature : méthodologie de dosage différente, protocoles variables, surtout nous semble-t-il rôle des facteurs associés. Il s'agit souvent d'études faites en per-opératoire, où par conséquent le stress chirurgical joue un rôle (hémorragie, hypotension, douleur) ainsi que les facteurs métaboliques associés (hypoxie, hypercapnie, acidose ...).

Nous mettons donc en garde le lecteur sur la valeur relative des notions contenues dans ce chapitre.

Le type d'anesthésie choisie, la neurolept-anesthésie ou dans quelques cas où le Droleptan n'était pas souhaitable, l'anesthésie analgésie ont en commun leur forte composante analgésique (Fentanyl 35 μg/kg). Sous ce type d'anesthésie on ne retrouve pas d'augmentation significative du taux de catécholamines totales, d'adrénaline ou de noradrénaline plasmatique après l'induction.

Première affirmation : ce type d'anesthésie ne modifie donc pas par lui-même le taux des catécholamines plasmatiques. Ceci est parfaitement en accord avec l'avis d'ENGQUIST et coll. (1978) et de DUDZIAK (1978).

Le taux des catécholamines plasmatiques, pris globalement mais aussi le taux plasmatique d'adrénaline et de noradrénaline n'augmente pas significativement lors de la sternotomie chez les malades de chirurgie cardiaque, lors de l'exploration abdominale, du clampage et du déclampage aortique chez les artéritiques ayant bénéficié d'un remplacement du carrefour aorto-bifémoral.

Deuxième affirmation : ce type d'anesthésie convient parfaitement à une chirurgie même lourde (ouverture, exploration, dissection et même clampage). On peut interpréter cette absence d'augmentation comme un effet "protecteur" de l'anesthésie.

Les données de la littérature, concernant ce point précis, semblent contradictoires : certains auteurs (DOBKIN 1965, GIESECKE 1967, GÖTT et coll. 1970, TAMMISTO et coll. 1973, TAUBERGER et coll. 1975, KNITZA et coll. 1978, ont observé une augmentation significative du taux de catécholamines sous ce type d'anesthésie. Mais, les doses d'analgésiques utilisés sont relativement faibles. Ceci fait conclure à ces auteurs que ce n'est pas l'inhibition de la secrétion des catécholamines

qui explique la stabilité cardio-vasculaire lors de la chirurgie. GUNNE (1963) a d'ailleurs affirmé que les morphinomimétiques produisent une hausse de la libération de catécholamines au niveau de l'hypothalamus et du tronc de l'encéphale. Avec de plus fortes doses d'analgésiques (30 à 50 μ g/kg) DUDZIAK (1978) obtient des résultats comparables à ceux de cette étude, corroborée également par l'impression clinique de DE CASTRO (1969, 1976). Ceci n'est plus vrai lors de la C.E.C. En effet, les taux plasmatiques de catécholamines, adrénaline et noradrénaline sont augmentés significativement peut être car leur métabolisation est diminuée. Il faut noter tout de même que les taux plasmatiques obtenus sont comparables à ceux trouvés par le laboratoire de physiologie chez des sportifs en exercice musculaire ou chez des consultants de cardiologie. Si on ne peut pas parler pour le stade C.E.C. d'effet "anti-stress" de l'anesthésie, puisqu'en effet, l'hypothermie et le bouleversement hémodynamique du branchement de la circulation extra-corporelle sont, nous l'avons vu une phase d'agression, il n'en reste pas moins probable que si le malade n'était pas sous l'effet de cette anesthésie, l'augmentation du taux de catécholamines serait considérablement plus forte. En effet, de nombreux auteurs (HAMELBERG et coll. 1960 HAMMOND et coll. 1956, KELHET et coll. 1974, NIKKI et coll. 1972, PRICE et coll. (1959, 1966) ont montré que le "stress chirurgical augmente le taux de catécholamines".

Par ailleurs, si le stade C.E.C. peut être considéré comme un stress, dès la fin de celle-ci et le réchauffement du malade, le taux plasmatique de noradrénaline redevient significativement plus bas par rapport au stade C.E.C. La secrétion d'adrénaline, bien corrélée avec les taux plasmatiques reste élevée, mais ceci nous semble fondamental, puisqu' elle apporte ainsi des substrats énergétiques nécessaires au malade pour surmonter cette phase particulièrement critique. La même réflexion peut être faite lors du réveil anesthésique où cependant c'est une réponse mixte que l'on observe. Le caractère particulièrement critique de ces phases de reprise

de l'activité cardiaque propre et de réchauffement, du réveil anesthésique renforce les opinions actuellement communément admises : le réchauffement doit être progressif, non trop rapide, le réveil anesthésique après un "stress" aussi important doit être étalé, réalisé uniquement lorsque le malade a une température corporelle normale.

En effet, quelque soit le type d'anesthésie, il existe une hypoxie au réveil (NUNN et PAYNE 1962), l'augmentation du débit cardiaque (MELOCHE 1974) est également bien établie.

Il est évident qu'il faut éviter à l'organisme lors de ce stade un surcroit d'effort, correspondant en l'espèce au réchauffement.

Nous pensons que, si ces notions n'étaient pas respectées, ces deux stades, fin C.E.C. et réveil sur l'organisme risqueraient d'aboutir à des états de choc par augmentation de la demande métabolique, que l'organisme, déjà très sollicité lorsque ces phases sont menées prudemment, ne pourrait plus subvenir.

Ce sont donc tout particulièrement à ces deux stades que l'anesthésiologiste doit exercer sa vigilance.

La notion de "protection" dont nous parlions antérieurement doit donc,à la lumière,de ces deux stades, être fortement nuancée :

1- La secrétion d'adrénaline, utilisée à des fins métaboliques dans ces stades doit être préservée. Si

l'on déprime trop cette secrétion par un anesthésique on diminue donc l'apport énergétiquenécessaire au patient pour surmonter ces phases réactionnelles.

2- Par contre, l'augmentation du taux plasmatique de noradrénaline, qui d'ailleurs n'est augmenté que lorsque l'activité sympathique dépasse un certain seuil en intensité et en durée,est atténuée par l'anesthésie.

Ceci nous semble également souhaitable. En effet, c'est la noradrénaline qui exerce des effets sur les résistances périphériques, indésirables dans cette phase, car augmentant encore le travail cardiaque (par augmentation de la post-charge) qui est déjà très sollicité par le maintien de l'homéostasie.

Nous pensons que l'analgésie par de fortes doses de morphinomimétiques agit de manière favorable en évitant l'hyper-activité sympathique secondaire aux stimuli nociceptifs.

Au total, nous présentons donc des conclusions qui peuvent paraître paradoxale :

1° Le maintien de la secrétion surrénalienne est capital dans les stades après C.E.C. et au réveil. En effet, ses effets semblent consommés pour le maintien de l'homéostasie.

2° Si l'anesthésie choisie atténue sans aucun doute les réponses adréno-sympathiques, ceci n'est plus vrai lorsque le "stress" atteint une valeur seuil. C'est le cas de la C.E.C. Cette notion de "protection relative" nous paraît fondamentale puisque, après la C.E.C. et au réveil, l'organisme a besoin des substrats énergétiques libérés par le système adréno-sympathique.

3° Les stades où la vigilance de l'anes-

thésiologiste doit être particulièrement exacerbée sont le stade de la fin de la C.E.C. où l'organisme est sollicité par la demande métabolique du réchauffement et le réveil, véritable épreuve d'effort myocardique.

Ces dernières notions demandent à être vérifiées par l'étude des différences artério-veineuses d'acides gras libres plasmatiques, de glycérol (bon indice de libération des acides gras libres), de lactate et de glucose. Ce point est donc à étudier.

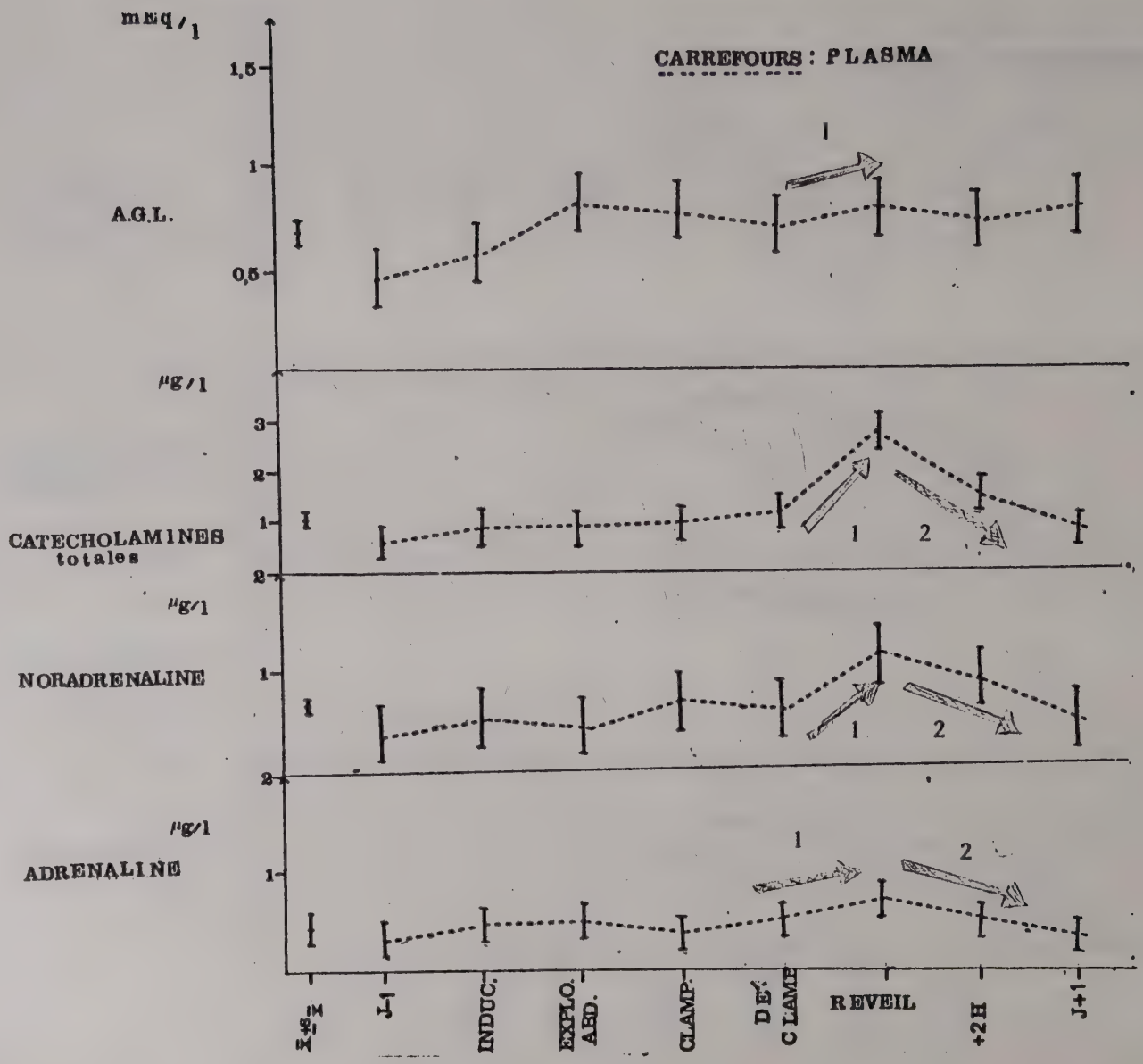
MOFFITT et coll. (1973) ont fait une étude de ces différences artério-veineuses lors de la C.E.C. mais n'ont malheureusement étudié du point de vue statistique, que l'ensemble de la période opératoire, où ils observent des taux d'acides gras libres plus élevés dans l'oreillette droite que dans le sang coronarien, et concluent à une utilisation des acides gras libres par le myocarde.

Au terme de cette étude, il est étonnant de constater que nos conclusions qui concernent les interventions de chirurgie cardiaque ne semblent pas être en accord avec celles qui découlent des résultats de l'étude des stades opératoires de la chirurgie du carrefour aortique qui sont en accord avec les conclusions de COULON (thèse Dijon 1973) : en effet, si l'on retrouve des taux de catécholamines légèrement augmentés lors du réveil anesthésique, ceux-ci ne sont pas significativement différents. Or, dans un travail antérieur sur le scellement des prothèses totales de hanche (Thèse Dijon 1977), PERRIN retrouvait des résultats sensiblement identiques à ceux des carrefours aorto-bifémoraux avec une anesthésie balancée à l'Althésin. On peut se demander alors si l'agression chirurgicale et son environnement (anesthésie, réanimation, hypothermie ...) sont comparables pour les trois types d'interventions : C.E.C., carrefours aorto-fémoraux, chirurgie de remplacement prothétique total de hanche.

Les trois tableaux suivants résument les

données que nous venons d'exposer. La moyenne générale, la moyenne intra-stade, l'écart-type à la moyenne y sont donnés.

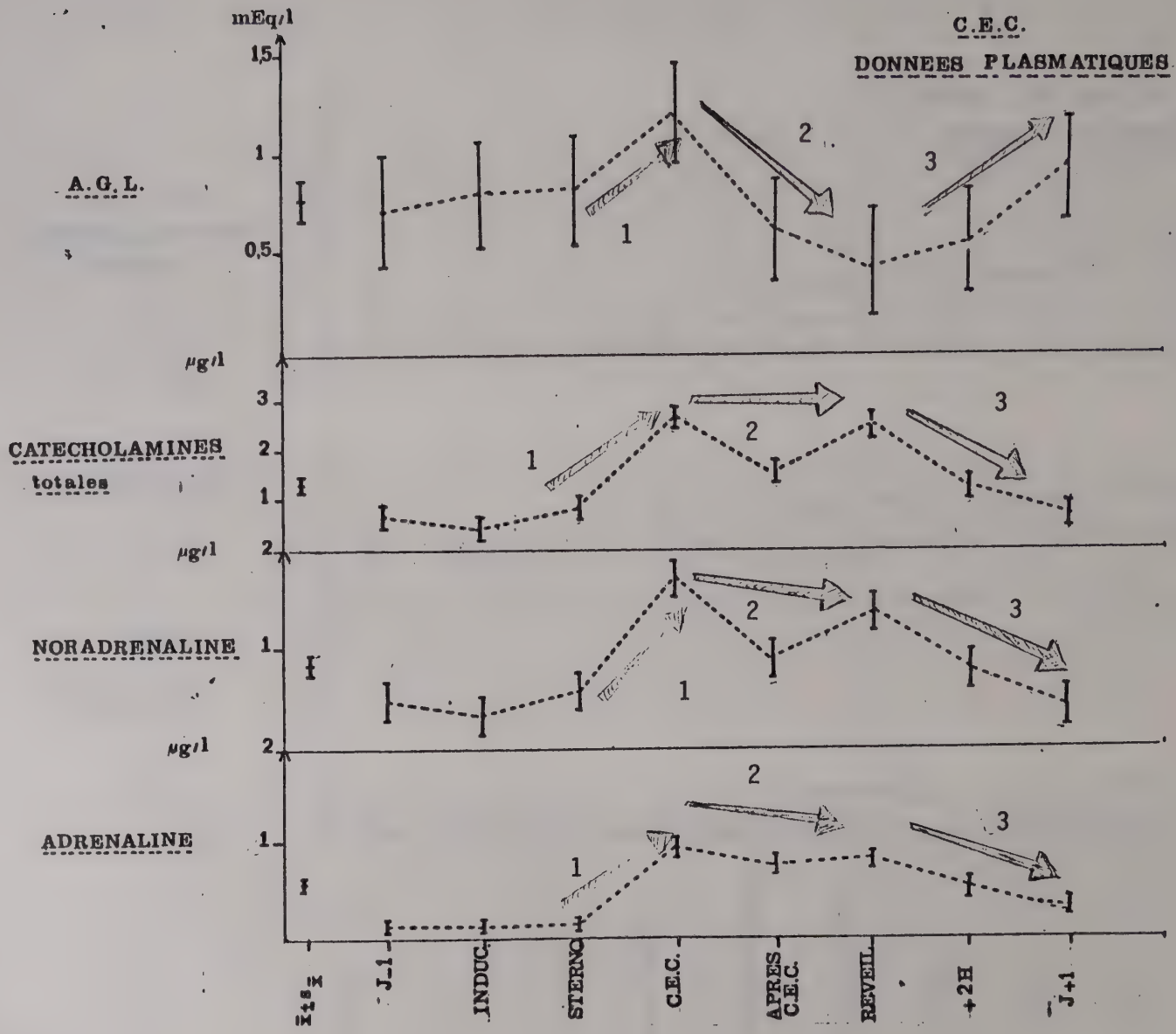
Aussi, nous semblait-il indispensable de réaliser une étude statistique complémentaire pour comparer les différents types d'intervention et les différents stades opératoires.



1 - Constatations habituelles :
"Stress de réveil" modéré.

2 - Diminution de la catécholaminémie du stade réveil aux stades post-opératoires.

Effet de l'anesthésie ?
(doses fortes d'analgésiques).



- Du point de vue métabolique évolution identique à celle observée lors de l'exercice musculaire.

Deux phases :

1 - une phase lipolytique, adrénergique avec accumulation A.G.L.P. (approvisionnement supérieur à l'utilisation)

2 - augmentation de l'utilisation (réchauffement - reprise niveau métabolique correct - réveil).

- Du point de vue catécholaminergique :

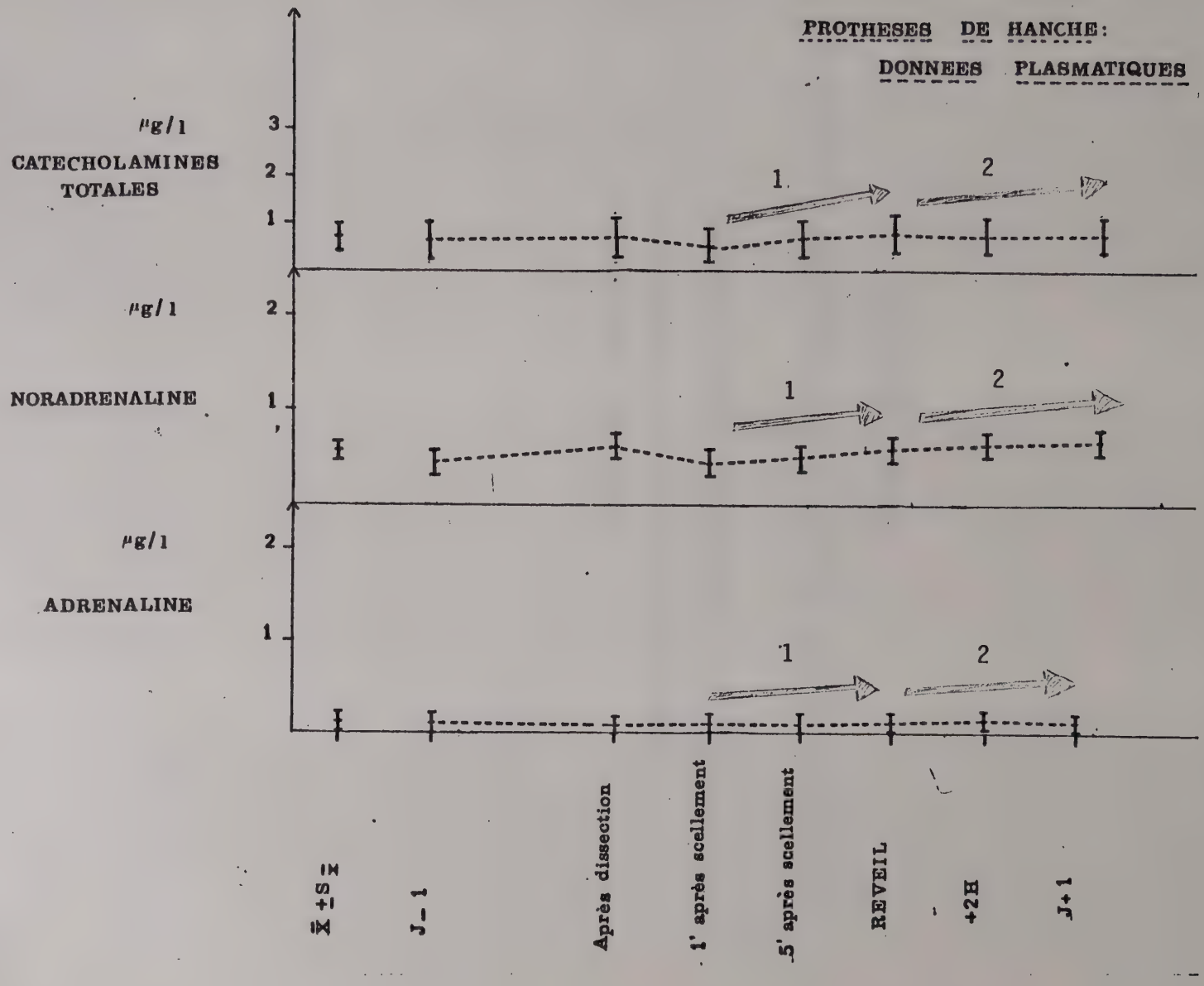
1 - flash initial noradrénergique dominant.

Réponse adrénergique éventuellement amoindrie suite d'une moindre activation par hypothermie et drogues.

Avec diminution de l'activité D.B.H. ?

2 - flash réveil inférieur à la réponse observée lors de la CEC.

3 - les taux de catécholamines diminuent du réveil au premier jour postopératoire. Effet de l'anesthésie ? (doses fortes d'analgésiques).



(d'après J. PERRIN, Thèse Dijon, 1977)

1- "Stress de réveil" très modéré

2- Les taux de catécholamines ne diminuent pas du réveil à j + 1 (en particulier, noradrénaline ↗)

Effet :

- de la douleur ?
- de l'anesthésie balancée (doses faibles d'analgésiques) ?

DEUXIÈME ÉTUDE

EXPLORATION FONCTIONNELLE DU SYSTÈME ADRÉNO-SYMPATHIQUE

- PONTAGES AORTO-CORONARIENS SOUS C.E.C.
- SCELLEMENTS DES PROTHÈSES DE HANCHE
- CARREFOURS AORTIQUES

Une étude statistique complémentaire pour comparer les différents types d'intervention et les différents stades opératoires a été réalisée.

Pour ce faire, nous avons tiré au sort six dossiers parmi les 19 dossiers d'exploration du système adréno-sympathique lors des prothèses totales de hanche, que nous comparons à nos six dossiers concernant les malades opérés du carrefour aortique et à six dossiers tirés au sort parmi le groupe homogène des neuf opérés ayant bénéficié de pontage aorto-coronarien sous C.E.C..

C'est au moyen d'une analyse statistique plus sophistiquée que nous avons pu tester, pour un dosage donné :

- les différences entre les types d'intervention
- les différences entre les stades opératoires
- les différences entre patients dans leur ensemble
- si les différences entre les stades opératoires changent avec le type d'intervention.

Ce dernier test ne peut se faire que si l'on considère, pour les trois types d'intervention, que les différents stades opératoires peuvent s'intégrer à une classification commune explicitée dans le tableau suivant.

Nous avons étudié ainsi trois types de dosages plasmatiques : les catécholamines totales, l'adrénaline et la noradrénaline. Nous regrettons de n'avoir pu comparer les acides gras libres plasmatiques, mais ceux-ci ne font pas partie des paramètres qui avaient été dosés pour les prothèses totales de hanche.

Nous n'avons pas comparé les dosages urinaires, puisque nous avons vu que le stade C.E.C. introduisait un biais.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

2ÈME ÉTUDE

MATERIEL

Les mêmes remarques peuvent être faites que lors de notre première étude. En revanche, il nous faut souligner l'homogénéité plus grande de la série d'interventions de chirurgie cardiaque : dans tous les cas, il s'agit de pontages aorto-coronariens. Il en résulte un âge moyen compris entre 40 et 50 ans, ce groupe est donc plus homogène. Tous ont été opérés sous hypothermie.

L'analyse du matériel d'étude des prothèses totales de hanche fait l'objet d'un chapitre détaillé lors de la thèse de PERRIN (1977). Aussi, nous nous contenterons de quelques remarques :

- le sort a désigné les dossiers de quatre hommes et de deux femmes, d'âge compris entre 60 et 70 ans

- aucun des six dossiers d'exploration fonctionnelle ne correspond à des malades ayant eu un traitement pré-opératoire connu pour interférer avec le système adréno-sympathique

- l'intervention s'est déroulée d'une manière relativement stéréotypée pour ce qui concerne ces six malades :

- pas de chute tensionnelle ou chute tensionnelle minime lors du scellement de la prothèse dans le fut fémoral (chute de tension artérielle systolique de 10 à 30 mm de mercure)

- les pertes sanguines per-opératoires

ont été évaluées entre 1 litre, 1 litre 500 pour ces six malades.

METHODES

Les méthodes de prélèvement, de dosages sont les mêmes que lors de notre première étude.

Seul le dosage correspondant au stade induction n'a pû être utilisé, n'étant pas prélevé lors des prothèses de hanche.

Aussi, nous nous contenterons d'exposer les méthodes anesthésiques utilisées lors des prothèses totales de hanche et la méthode statistique et sa justification.

Méthodes anesthésiques

1) Pour les interventions sous C.E.C. et les prothèses aorto-bifémorales, c'est le protocole que nous venons de voir dans la première étude.

2) Pour les prothèses totales de hanche, la technique d'anesthésie était différente : il s'agit là d'une anesthésie balancée à l'althésin.

Le protocole anesthésique était en effet le suivant : la prémédication comporte dans tous les cas, Diazepam 0,20 mg/kg et Atropine 0,25 à 0,50 mg.

L'induction anesthésique, pratiquée après abord veineux et dénitrogénation systématique est progressive avec phénopéridine (0,07 mg/kg) et Althesin en perfusion (4 ampoules dans un flacon de glucosé à 5%).

La curarisation est réalisée au pancu-

ronium à la dose de 0,06 mg/kg. Tous les malades ont été intubés et ont bénéficié d'une ventilation contrôlée à l'aide d'un respirateur RPR, d'un mélange O_2-N_2O à parties égales.

Après l'induction, aucune réinjection de morphinomimétique ni de curare n'est pratiquée : la narcose est entretenue par la seule perfusion de CT 1341 dont le débit constant est assuré par une pompe VIAL. La dose moyenne est de 0,08 ml/minute d'althesin pur.

Une réinjection est pratiquée quinze minutes avant la mise en place du ciment, à la dose précise de 0,016 ml/kg et cinq minutes avant la mise en place du ciment, la ventilation se fait en oxygène pur.

Méthode statistique

Au moyen d'une analyse statistique plus sophistiquée, il est possible de tester, pour un dosage donné :

- les différences entre les types d'intervention
- les différences entre les stades opératoires
- les différences entre patients dans un type d'intervention donné
- si les différences entre les stades opératoires changent avec le type d'intervention.

Ce dernier test peut se faire si l'on considère, pour les trois types d'intervention, que les différents stades opératoires peuvent s'intégrer à une classification commune explicitée dans le tableau suivant.

STADES OPERATOIRES	PERIODE	TYPE D'INTERVENTION			
		CARREFOUR	C.E.C.	P.H.	CLASSIFICATION COMMUNE
1	PREOP.	J -1	J -1	J -1	J -1
2	PER-OPERATOIRE	EXPLORATION ABDOMINALE	STERNOTOMIE	DISSECTION	ANESTHESIE + DEBUT AGRESSION CHIRURGICALE
3		CLAMPAGE	C.E.C.	1MN APRES CIMENT	AGRESSION MAXIMALE
4		DECLAMPAGE	APRES C.E.C.	5MN APRES CIMENT	JUSTE APRES AGRESSION MAXIMALE
5		REVEIL	REVEIL	REVEIL	REVEIL
6	POST-OPERA-TOIRE	2 H APRES REVEIL	2 H APRES REVEIL	2 H APRES REVEIL	2 H APRES REVEIL
7		J + 1	J + 1	J + 1	J + 1

Justification de l'utilisation du tableau d'équivalence

Il nous faut justifier le tableau d'équivalence que pour trois stades, les autres étant totalement communs :

1) Le stade anesthésie et début d'agression chirurgicale :

correspond dans les trois interventions à des stades chirurgicaux équivalent : des stades préliminaires à l'acte chirurgical justifiant l'intervention, stades d'ouverture et d'exploration.

2) Le stade agression maximale

Le clampage aortique est le stade le plus agressif de la chirurgie aorto-fémorale. Les preuves cliniques sont nombreuses et les données de la littérature fourmillent (MELOCHE , POTTECHER et coll. 1977, KIEFFER et coll. 1977).

Le stade C.E.C. de la chirurgie cardiaque est également un stade communément admis comme très agressif (AARON et coll. 1964, ESTANOVE et DU CRES 1979).

Le stade après scellement des prothèses de hanche est le stade où l'on observe toutes les complications hémodynamiques et métaboliques (PERRIN, thèse 1977).

L'utilisation de la classification commune "agression maximale" est donc totalement justifiée.

3) Les mêmes remarques peuvent être faites pour le stade juste après agression maximale.

Le modèle additif linéaire décrivant une observation de ce plan composite factoriel-hiérarchique est :

$$y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + (\alpha\beta)_{ij} + \gamma_{k/i} + \varepsilon_{ijk}$$

où μ est la moyenne de la population

α_i est l'effet fixé du $i^{ème}$ type d'intervention ;

$i = 1, 2, \ldots, t$

β_j est l'effet fixé du $j^{ème}$ stade opératoire ;

$j = 1, 2, \ldots, s$

$(\alpha\beta)_{ij}$ est l'effet-interaction fixé du $i^{ème}$ type d'intervention avec le $j^{ème}$ stade opératoire.

$\gamma_{k/i}$ est l'effet aléatoire du $k^{ème}$ patient dans le $i^{ème}$ type d'intervention ;

$k = 1, 2, \ldots, p$

ε_{ijk} est l'effet-erreur aléatoire.

La validité des tests statistiques repose sur les conventions ci-après :

- les γ sont distribués normalement avec moyenne zéro et variance commune σ^2_γ

- les ε sont distribués normalement avec moyenne zéro et variance commune σ^2

- tous les paramètres sont indépendants les uns des autres.

Le canevas de l'analyse de variance est donné ci-après.

SOURCE DE VARIATION	dl	SC	CM	E(CM)	F
TOTAL	tsp-1	SCT			
TYPE D'INTERVENTION (Ty)	t-1	SCTy	CMTy = SCTy/(t-1)	$\sigma^2 + s\sigma^2_\gamma + \frac{sp}{t-1}\sum_i \alpha_i^2$	$f_{(t-1),t(p-1)}$
STADES OPERATOIRES (S)	s-1	SCS	CMS = SCS/(s-1)	$\sigma^2 + \frac{tp}{s-1}\sum_j \beta_j^2$	$f_{(s-1),t(p-1)(s-1)}$
TYPE x STADE	(t-1)(s-1)	SC(TyxS)	CM(TyxS)=SC(TyxS)/(t-1)(s-1)	$\sigma^2 + \frac{p}{(t-1)(s-1)}\sum_{ij}(\alpha\beta)_{ij}^2$	$f_{(t-1)(s-1),t(p-1)(s-1)}$
PATIENTS / TYPE	t(p-1)	SCP	CMP = SCP/t(p-1)	$\sigma^2 + s\sigma^2_\gamma$	$f_{t(p-1),t(p-1)(s-1)}$
ERREUR	t(p-1)(s-1)	SCE	CME = SCE/t(p-1)(s-1)	σ^2	

Les hypothèses nulles relatives aux effets Type d'intervention, Stades opératoires, Interaction TyXS, et Patients/Ty sont testées suivant les principes donnés pour le type d'analyse précédent.

Bien entendu, certaines SC du canevas ci-dessus pourraient éventuellement faire l'objet de partitions adéquates.

Les tableaux des données et ceux des analyses de variances sont présentés en annexe.

RÉSULTATS

1°) Pour les catécholamines totales plasmatiques

(Tableaux p 249 à 256, tome II annexe)

A) Type d'intervention

Les taux plasmatiques de catécholamines totales sont significativement différents en fonction du type d'intervention.

Si l'on compare les taux plasmatiques de catécholamines totales lors des C.E.C. pour pontage aorto-coronarien à la moyenne des taux observés lors des carrefours aorto-fémoraux et des prothèses de hanche, on observe une différence statistiquement significative. Par contre, la comparaison des taux plasmatiques des carrefours par rapport à ceux retrouvés lors des prothèses de hanche n'est pas significative.

On peut faire d'autres comparaisons :

Les valeurs de catécholamines totales observées dans l'intervention C.E.C. ne sont pas significativement plus élevées par rapport à celles observées lors des carrefours aortofémoraux.

En revanche, si l'on compare les valeurs observées lors de la prothèse de hanche par rapport à la moyenne C.E.C. et carrefour, on observe une différence significative.

B) Stades

. Il y a une différence hautement significative entre les stades opératoires pris dans leur totalité.

. Par une analyse statistique plus fine, on retrouve, quelque soit le type d'intervention, une différence entre les périodes pré, per et post-opératoire.

. Dans la période per-opératoire, la différence est hautement significative. On retrouve, toutes interventions confondues, les mêmes résultats que dans notre

première étude pour ce qui concerne les différents stades de la période per-opératoire.

Plusieurs points méritent cependant d'être notés :

La comparaison du stade réveil par rapport à la moyenne des stades "anesthésie et début d'agression chirurgicale", "agression maximale" et "juste après agression maximale" est significative. Au stade réveil on note un taux significativement plus élevé par rapport à la moyenne des stades "agressifs".

En revanche, on ne retrouve pas de différence significative entre le stade agression maximale et juste après agression maximale :

La secrétion de catécholamines totales reste haute juste après le stade d'agression maximale. Si l'on compare enfin le stade anesthésie et début d'agression chirurgicale par rapport aux stades agression maximale et juste après agression maximale, on note l'existence d'une différence statistiquement significative.

Dans la période post-opératoire, la différence entre les deux stades est non significative.

C) Interaction : types d'intervention - Stades. Notion de classement des stades étant donné le type d'intervention.

Par classement, nous entendons aussi bien la hiérarchie des stades en fonction des taux hormonaux observés à l'intérieur de ces stades, que les différences relatives entre les stades, ou les deux notions.

. Il n'y a pas de différence significative dans le "classement" des trois périodes pré, per, post-opératoire quelque soit le type d'intervention. Ceci veut dire que dans les trois types d'intervention, la période per-opératoire est la plus stressante.

. Si maintenant on considère le classement entre les stades dans le per-opératoire, on observe une différence significative.

Dans cette période per-opératoire, il nous semble particulièrement utile de voir si le classement entre le temps le plus stressant et l'arrêt du protoxyde d'azote, temps réveil des trois interventions était significativement différent. En fait, il n'y a pas de différence statistiquement décelable. Par contre, le classement des autres stades de la période per-opératoire varie significativement entre les interventions.

. Dans le post-opératoire, entre deux heures après le réveil et le premier jour post-opératoire, nous ne décelons pas non plus de différence significative dans le classement en fonction des interventions.

D) Différence inter-individuelle

On note par ailleurs une différence hautement significative inter-individuelle. Les individus réagissent donc différemment aux interventions et à l'anesthésie.

2°) Pour l'adrénaline

(Tableaux p 257 à 264, tome II annexe)

A) Type d'intervention

On observe une différence hautement significative en fonction du type d'intervention.

Si l'on compare les taux plasmatiques observés lors des six C.E.C. pour pontage aorto-coronarien à la moyenne des taux observés lors des carrefours et des prothèses de hanche, on trouve une différence hautement significative.

Si on compare maintenant les taux plasmatiques lors des carrefours aortofémoraux par rapport aux taux des

prothèses de hanche, on observe une différence significative.

Si l'on compare maintenant les taux obtenus lors des prothèses totales de hanche par rapport à la moyenne carrefour et C.E.C., on obtient une différence hautement significative. Les taux d'adrénaline lors des prothèses de hanche sont donc très significativement plus bas par rapport à la moyenne des taux obtenus lors des C.E.C. et des carrefours aortiques.

Par contre, la comparaison des taux obtenus lors des C.E.C. par rapport à ceux des carrefours aortiques n'est pas significative.

B) Stades

. Les taux d'adrénalinémie sont significativement différents entre les périodes pré, per, post-opératoire.

. Par contre, dans la période per-opératoire, l'analyse statistique ne permet pas de distinguer de différence entre les stades.

. En revanche, les taux plasmatiques d'adrénaline sont significativement plus bas au stade "lendemain de l'intervention" par rapport au stade deux heures après le réveil.

C) Interaction, types d'intervention - stades

notion de classement entre les stades étant donné le type d'intervention.

. Le "classement" des périodes pré, per et post-opératoire n'est pas différent statistiquement en fonction du type d'intervention.

. Dans le per-opératoire, par contre, la différence est significative : le classement des stades est différent en fonction du type d'intervention.

Il est intéressant de comparer le stade le plus agressif et le stade du réveil. Nous ne trouvons pas de

différence significative de classement entre ces deux stades pour les trois interventions.

Ceci nous semblant étonnant,au vu des chiffres des tableaux, nous avons poussé notre analyse statistique plus avant :

En effet, les taux du réveil sont plus élevés lors des carrefours et des prothèses de hanche, c'est l'inverse pour la C.E.C. Nous avons donc comparé la moyenne (carrefours + prothèses de hanche) par rapport à la C.E.C. : on retrouve,en effet,une différence significative.

Par contre, le classement entre carrefours et prothèses de hanche, des stades réveil et moment le plus agressif n'est pas significativement différent.

Pourquoi alors les taux d'adrénaline sont plus élevés relativement lors de ces deux derniers types d'interventions au stade réveil par rapport au stade le plus agressif de l'intervention considérée ? Nous le discuterons ensuite.

Dans notre première étude, nous avions vu que lors des opérations de chirurgie cardiaque, on ne pouvait pas saisir de différence entre le taux d'adrénalinémie "moment le plus agressif" c'est à dire C.E.C. et l'adrénalinémie du "réveil".

Aussi nous a t'il semblé intéressant de reprendre une étude du même type entre "clampage aortique" et "réveil" lors des carrefours aortiques. Il y a une augmentation significative de l'adrénalinémie lors du réveil anesthésique pour ce type de chirurgie, ce qui d'ailleurs correspond aux idées communément admises. (Tableau p 193 tome II annexe).

Ainsi, on distingue deux comportements adrénergiques différents :

- l'un habituel, où l'adrénalinémie du réveil s'élève de façon significative par rapport à celle du stade opératoire considéré comme le plus agressif

- l'autre, propre à la chirurgie cardiaque sous C.E.C. où ce taux ne subit pas de variation significative.

Si l'évolution du taux des catécholamines au réveil était identique lors de l'intervention de chirurgie cardiaque à celle observée lors des carrefours aortobifémoraux et lors des prothèses de hanche, on voit que le taux d'adrénaline serait alors beaucoup plus élevé au stade réveil.

. Le classement entre le stade réveil et le stade lendemain de l'intervention n'est pas significativement différent quelque soit le type d'intervention.

Ceci veut dire qu'au stade réveil, on peut préjuger dutaux de catécholamines du stade lendemain de l'intervention. Autrement dit, l'évolution du taux d'adrénaline entre le stade réveil et le stade lendemain de l'intervention est identique pour les trois interventions chirurgicales.

. Dans le post-opératoire, le classement entre les deux stades n'est pas significativement différent quelque soit le type d'intervention.

D) Différence inter-individuelle

Pour ce qui concerne les individus, le taux de catécholamines varie de manière hautement significative entre les individus. La "réactivité" médullo-surrénalienne des individus aux agressions est donc très variable.

3°) Pour la noradrénalinémie

(Tableaux p 265 à 273, tome II annexe)

A) Type d'intervention

Les taux plasmatiques de noradrénaline ne sont pas significativement différents en fonction du type d'intervention.

Si l'on compare les taux moyens de noradrénaline obtenus lors de l'intervention de pontage aorto-coronarien sous C.E.C., à la moyenne de la noradrénaline observée lors des interventions portant sur le carrefour aortique et

les prothèses totales de hanche, il n'y a pas de différence significative. De même, l'analyse statistique ne permet pas de discerner de différence entre les noradrénalinémies observées lors des carrefours par rapport à celles des prothèses de hanche.

Si maintenant on compare les taux lors des prothèses de hanche à la moyenne observée lors des C.E.C. et des carrefours, il n'y a pas non plus de différence statistique, tout comme lorsque l'on compare les C.E.C. et les carrefours.

B) Stades

. Il existe une différence statistiquement significative si l'on compare les trois périodes pré, per et post-opératoire.

. Dans la période per-opératoire, il y a une différence hautement significative entre les différents stades.

Les taux élevés du stade "réveil" sont différents statistiquement comparés à la moyenne des stades deux, trois et quatre, c'est à dire la moyenne des stades d'anesthésie + début d'agression chirurgicale, stade d'agression maximale et après agression maximale.

En revanche, si l'on compare les stades "agression maximale" et "après agression maximale", il n'y a pas de différence significative.

. De même on ne peut discerner de différence significative dans la période post-opératoire entre le stade deux heures après réveil et lendemain de l'intervention.

C) Inter-action types d'intervention - stades : Notion de classement entre les stades étant donné le type d'intervention.

Le classement des périodes pré, per et post-opératoire n'est pas différent quelque soit le type d'intervention.

Le classement dans la période per-opératoire des quatre stades ne varie pas de manière significative quelque soit le type d'intervention.

Dans la période post-opératoire, le classement entre les deux stades n'est pas non plus significativement différent quelque soit le type d'intervention.

En revanche, si l'on compare le stade réveil par rapport au stade lendemain de l'intervention, on obtient une différence significative.

L'examen des chiffres de noradrénalinémie fait penser qu'il s'agit d'une différence portant surtout sur le classement lors des prothèses de hanche : en effet, le taux de noradrénaline est particulièrement élevé au stade "lendemain de l'intervention" pour ce type de chirurgie. On vérifie cela en comparant la moyenne carrefour + C.E.C., à l'intérieur de chacun de ces stades, aux taux de noradrénaline plasmatique lors de ces deux stades des prothèses de hanche.

La différence est hautement significative.

D) Différence inter-individuelle

On note une différence hautement significative inter-individuelle.

Les patients ont donc un comportement noradrénergique très différent.

Au total

DISCUSSION

Cette deuxième analyse statistique nous conduit à faire les commentaires suivants, sur la quantification de l'agression et le type d'anesthésie choisi. Nous les présenterons en fonction des résultats obtenus pour l'adrénaline et la noradrénaline.

1°) La réponse adrénergique

Elle permet une "quantification" de l'agression puisqu'elle est très différente en fonction de l'importance de l'intervention.

Cette notion est cependant à nuancer, car la discrimination entre l'acte sous circulation extra-corporelle et la chirurgie du carrefour aortique n'est pas possible.

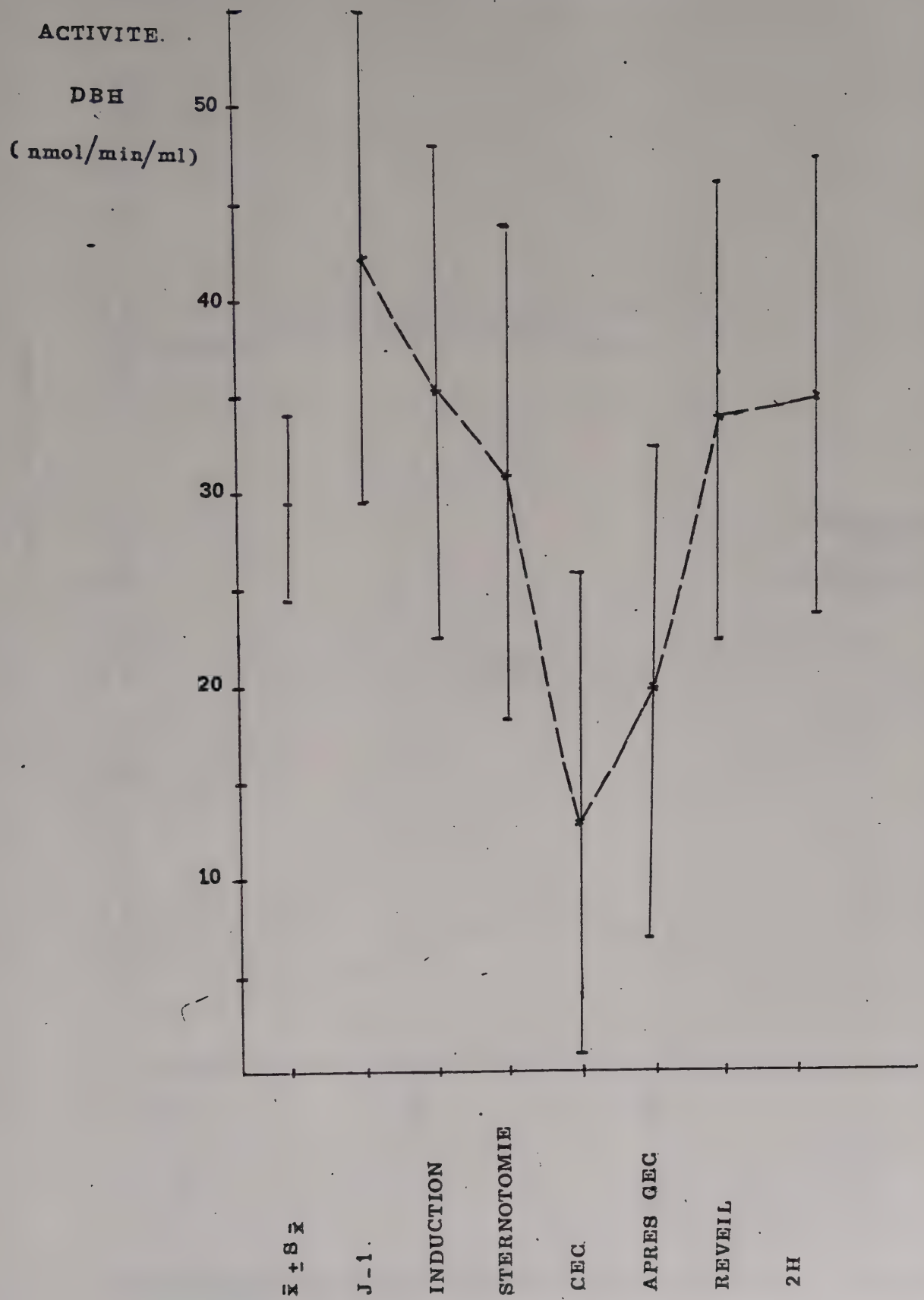
On pourrait penser, lors de la C.E.C. que la médullo-surrénale, comme le rein, a une activité moindre du fait de l'hypothermie (inhibition de l'activité enzymatique ?). Nous avons donc analysé les résultats des dosages de dopamine β hydroxylase, malheureusement pratiqués que chez trois malades. La diminution que l'on constate lors de la C.E.C. par rapport à la veille de l'intervention est significative, mais cette étude doit être reprise en raison du nombre insuffisant de cas. (Tableau p. 138) Car,ce point basé uniquement sur l'étude de trois dossiers reste à étayer sur une plus grande série. (Tableau p 217, tome II annexe).

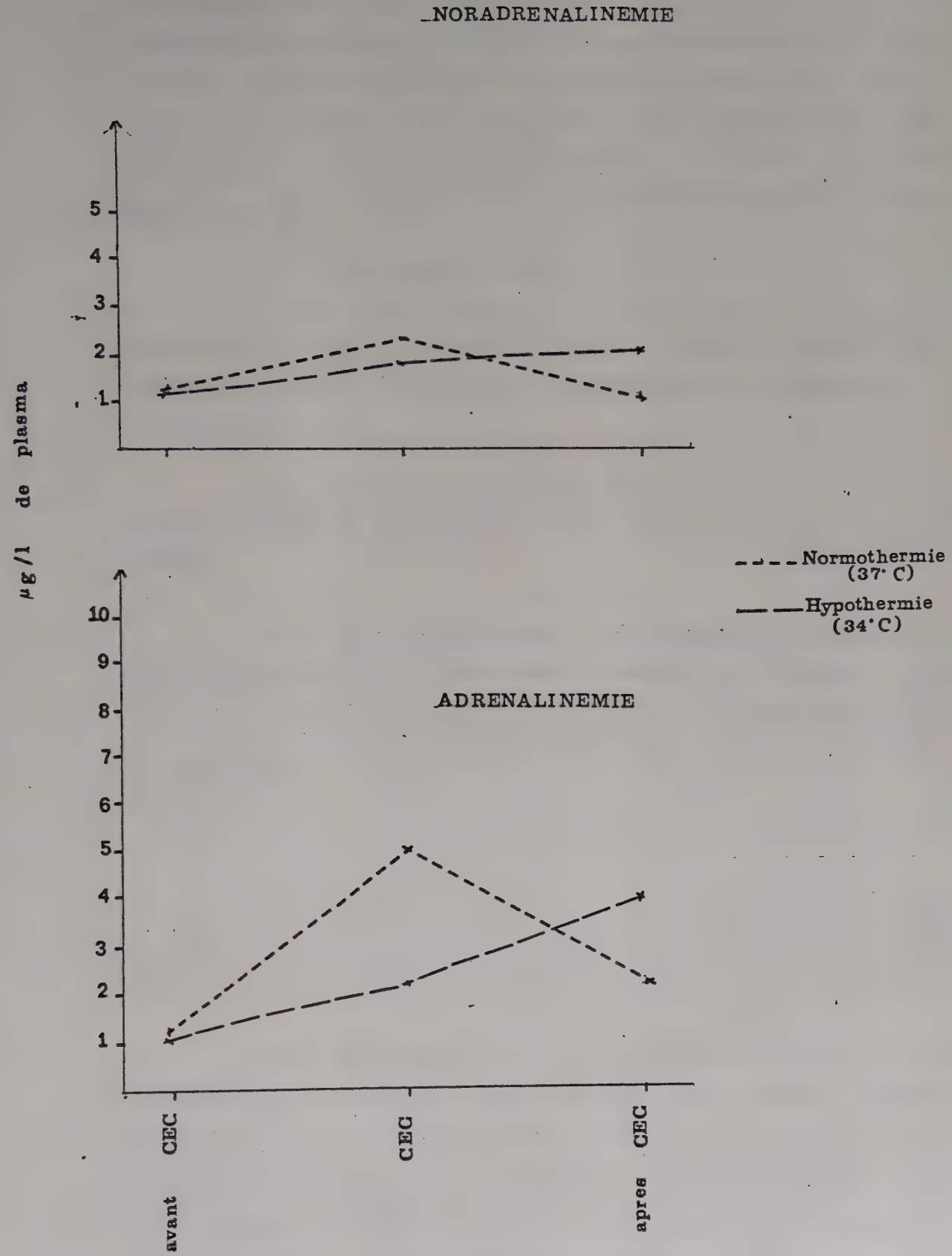
Ces résultats sont compatibles avec ceux de DUDZIAK (1978) et ne sont pas en contradiction avec ceux de BARTA et coll. (1976, in catecholamines and stress p. 563-568). Ces auteurs qui ont étudié la différence artério-veineuse coronaire de l'activité de la DBH lors de la C.E.C. observent une augmentation de celle-ci pendant et après C.E.C. Ils concluent à une augmentation de l'activité DBH d'origine nerveuse (nerfs cardiaques). Or, la noradrénalinémie est également très élevée lors de notre étude.

En revanche, l'adrénalinémie n'augmente pas au stade fin C.E.C. L'examen du tableau n° 208 tome II annexe, montre qu'elle diminue (de manière non significative).

ANTON A.H. et coll. (1964) ont montré que l'hypothermie atténue l'augmentation du taux de catécholamines plasmatiques lors de la C.E.C. en hypothermie par rapport aux taux obtenus lors des C.E.C. en normothermie.

L'examen du tableau p. 139 , résultat de leur étude, est éloquent : le comportement noradrénergique ne varie


ACTIVITE
DBH
(nmol/min/ml)
50
40
30
20
10
x̄ ± S x̄
J-1
INDUCTION
STERNOTOMIE
CEC
APRES CEC
REVEIL
2H



ADRENALINEMIES ET NORADRENALINEMIES MOYENNES EN CHIRURGIE CARDIAQUE EN HYPOTHERMIE ET NORMOTHERMIE
Selon ANTON A.H., GRAVENSTEIN J.S. et coll. (1964)

pratiquement pas avec l'hypothermie. Par contre, le comportement adrénergique, reflet de la secrétion médullo-surrénalienne, est très différent avec ou sans hypothermie. Ceci laisse donc penser que c'est bien la DBH surrénalienne qui diminue. D'ailleurs, nos prélèvements ont toujours été faits sur le versant veineux. Deux faits peuvent expliquer cette diminution de synthèse :

- l'hypothermie certes,

- mais aussi surtout l'accumulation des drogues anesthésiques qui s'accumulent car la pharmacocinétique des drogues se trouve bouleversée en hypothermie (GOODMAN et GILMAN 1975).

Nous présentons dans le tableau p. 141 le % des doses moyennes de drogues lors des différents stades opératoires.

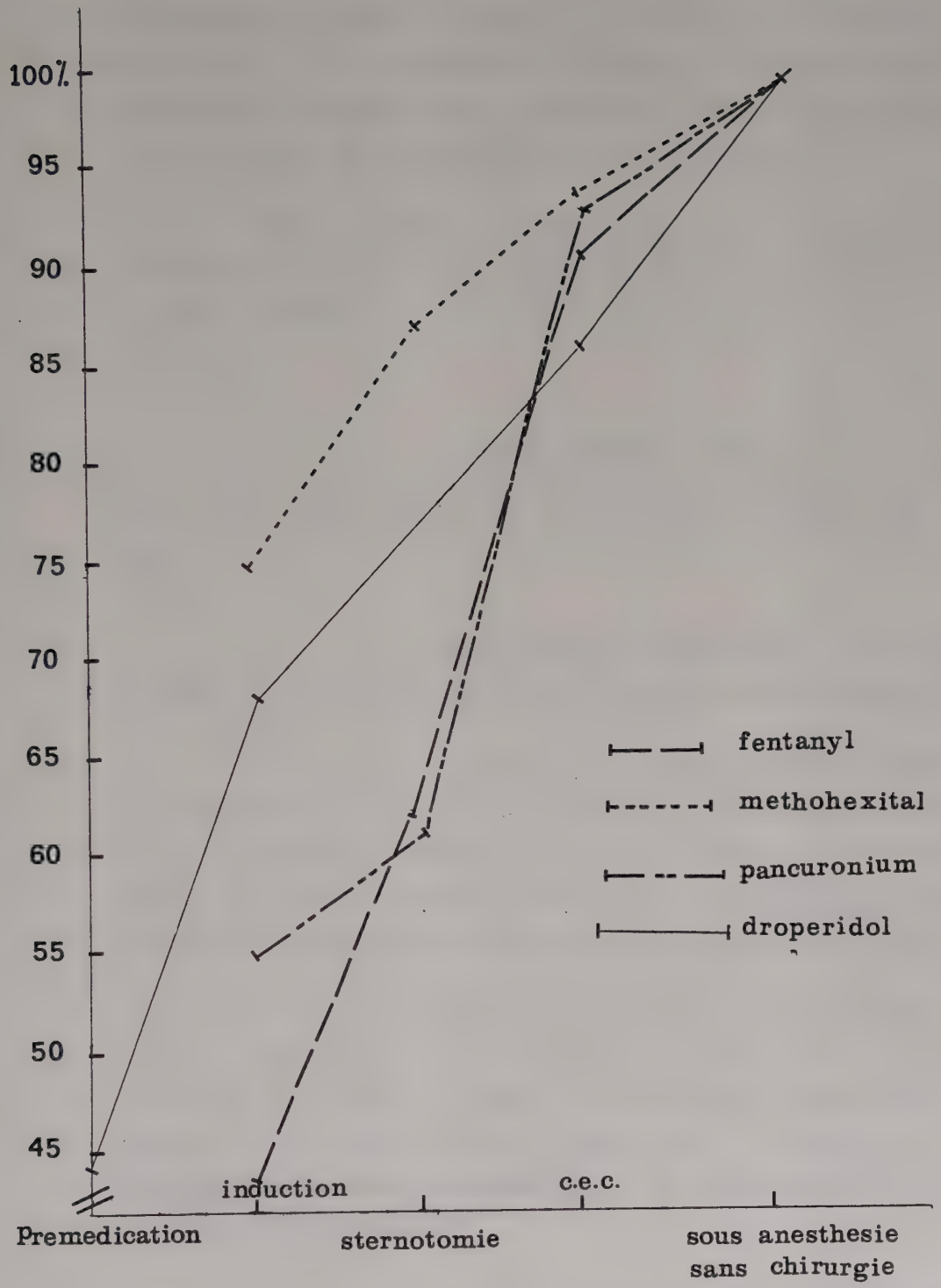
Nous ne pouvons certes pas éliminer de manière certaine la possibilité d'une inactivation de la DBH par un facteur circulant. Cette hypothèse ne nous semble cependant pas à retenir, au vu du faisceau d'arguments que nous apportent nos résultats.

Le parallélisme entre les faits observés par HARARI et coll. (1978) lors du choc septique et ceux que nous observons lors de la C.E.C. est également intéressant à établir.

Dans ces deux cas, l'activité de synthèse des catécholamines est diminuée; dans les deux cas survient fréquemment une défaillance myocardique. Dans ces deux situations la pharmaco-manipulation du système adréno-sympathique a été utilisée. Le recours aux amines sympatho-mimétiques est souvent nécessaire. Certes, le bas débit post-C.E.C. survient chez des malades au myocarde antérieurement lésé, mais il est bien montré que la courbe de fonction ventriculaire est moins bonne lorsque le taux de catécholamines est plus bas. Par

ANESTHESIE LORS DES 15 C.E.C. :

% des doses moyennes lors des differents stades operatoires



ailleurs, il faut noter que le bas débit post C.E.C. survient le plus souvent dans les vingt premières heures post-opératoires.

Il traduirait "l'incapacité du coeur à satisfaire aux exigences métaboliques de l'organisme" (ESTANOVE, DU GRES 1978). Le traitement fait appel le plus souvent à des substances adrénergiques (SPOTNITZ 1976),qui augmentent la contractilité et diminuent la post-charge.

Cet ensemble troublant de faits cliniques et de données biologiques nous fait souhaiter un travail plus sérié de cette période.

. L'anesthésie, adaptée à l'importance de la chirurgie atténue probablement le pouvoir de quantification de l'agression par les dosages plasmatiques d'adrénaline.

Cette notion nous semble corroborée par la comparaison stade réveil et stade le plus agressif :

en effet, le comportement adrénergique est comparable, si l'on considère la chirurgie aortofémorale et les prothèses totales de hanche : dans les deux cas, au réveil, le taux d'adrénalinémie est augmenté de manière semblable par rapport au stade le plus agressif de ces chirurgies.

Par contre, lors de la chirurgie cardiaque, la différence entre "réveil" et "agression maximale" n'est pas la même : s'agit-il d'un effet persistant de l'anesthésie ? ou s'agit-il d'un reflet de la diminution de la synthèse des catécholamines ou d'un "épuisement" relatif de la médullo-surrénale ?

Le type d'anesthésie choisie a donc un effet de protection "relative" sur la secrétion médullo-surrénalienne.

2°) La réponse noradrénergique

. La réponse noradrénergique ne permet aucune quantification de l'agression dans notre étude : en effet, on ne peut discerner de différence statistiquement significative en fonction du type d'intervention.

En revanche, il faut noter que la noradrénalinémie est significativement différente dans la période per-opératoire.

Dans cette période, le stade "réveil" est significativement plus élevé par rapport à la moyenne des autres stades.

Par ailleurs, si l'on considère le classement stade réveil, stade le plus agressif, il n'y a pas de différence significative avec le type d'intervention.

En revanche, le classement stade réveil et stade lendemain de l'intervention est hautement significatif avec le type d'intervention. En effet, le taux de noradrénalinémie est plus haut le lendemain de l'intervention par rapport au réveil pour ce qui concerne les prothèses de hanche, alors que la constatation inverse peut être faite pour les C.E.C. et les carrefours aortiques.

Cette différence nous semble pouvoir être interprétée de la manière suivante :

1) Le vécu douloureux post-opératoire des malades bénéficiant de prothèses totales de hanche est beaucoup plus intense par rapport à celui des opérés de chirurgie cardiaque ou vasculaire.

2) L'anesthésie "balancée" explique peut être cette différence, nous le reverrons.

Ainsi, si le taux de noradrénaline ne permet pas de discerner le "stress global", il nous semble qu'il permet de discerner les stades où les modifications hémodynamiques sont les plus intenses (réveil) et de traduire en chiffres la notion subjective de douleur.

. Réflexions anesthésiologiques

- Les types d'anesthésie choisis, à forte composante analgésique ou non "gomment" donc les différences que l'on s'attendrait à observer dans le comportement noradrénergique en fonction du type d'intervention.

On peut donc parler de "protection".

Cette notion est cependant une nouvelle fois à nuancer, puisque si l'on considère les stades dans la période per-opératoire, il existe une différence hautement significative.

Donc, le type d'anesthésie choisi ne permet pas de protéger le patient des "à coupshémodynamiques" ou de stimuli nociceptifs particulièrement intenses.

- Par contre, on note une différence dans la période post-opératoire en fonction du type d'anesthésie. En effet, la noradrénalinémie s'élève 2 heures après le réveil et au stade lendemain de l'intervention lors des prothèses de hanche, à l'inverse de ce qui se passe lors des carrefours et des C.E.C.

Or, contrairement aux autres malades qui ont reçu de fortes doses d'analgésiques et de plus fractionnées, ce qui prolonge l'effet analgésique, les malades opérés de la hanche n'ont eu que de petites doses d'analgésiques à l'induction. On peut donc penser que la forte composante analgésique de l'anesthésie utilisée lors des interventions de chirurgie cardiaque ou de chirurgie vasculaire a des effets persistants bénéfiques, en diminuant la perception des stimuli nociceptifs, jusqu'au lendemain de l'intervention.

Aussi, pour notre part, nous considérons qu'il est probable que l'utilisation d'antidotes de la morphine, parfois indispensable pour des raisons de sécurité, ne doit jamais être systématique. Personnellement, nous les utilisons exceptionnellement, et aucun des malades étudiés n'en a reçus. En effet, il est probable que l'utilisation de ces antidotes de la morphine, aussi spécifiques qu'ils soient, retirent sans doute une grande part de l'intérêt de la technique à forte composante analgésique. Ce point mérite d'être vérifié.

Au terme de l'étude de ces deux réponses, il nous faut encore souligner l'existence d'une différence commune très importante entre les individus, traduisant une réactivité adréno-sympathique très dissemblable, ce qui est naturellement connu depuis longtemps.

UNIVERSITE DE DIJON

THESE SOUTENUE PAR Monsieur Marc FREYSZ

C O N C L U S I O N S

Ce travail, fondé sur l'analyse statistique de dossiers d'exploration du système adréno-sympathique, a pour objet l'étude de la protection neuro-végétative :

- apportée par un type d'anesthésie comportant un analgésique à forte dose,
- de la comparer à celle fournie par une anesthésie"balancée" à l'althésin.

La première recherche concerne quatorze patients opérés sous circulation extra-corporelle et six patients ayant bénéficié d'une prothèse aorto-bifémorale. Les comparaisons portent sur les patients et les stades opératoires.

Dans une seconde étude, nous analysons les données en comparant les patients, les stades opératoires, et trois types de chirurgie considérés comme agressifs.

Les conclusions suivantes peuvent être énoncées :

1°) l'anesthésie à forte composante analgésique et l'anesthésie "balancée" à l'althésin ne modifient pas par elles-mêmes l'activité du système adréno-sympathique.

2°) Ni l'anesthésie à forte composante analgésique ni l'anesthésie "balancée" à l'althésin n'empêche la réaction adrénergique à l'agression.

3°) L'anesthésie à forte composante analgésique convient parfaitement à une chirurgie même lourde, puisque le taux de catécholamines plasmatiques ne varie pas significativement lors de la chirurgie. Ceci n'est plus vrai lors de la circulation extra-corporelle où les catécholamines plasmatiques augmentent de manière très significative. Ce fait peut être rapporté à l'hypothermie et à l'orage hémodynamique dû à l'arrêt de l'activité cardiaque et à son remplacement par une pompe.

4°) L'adrénalinémie ne subissant pas de variation significative du stade circulation extra-corporelle au stade réveil, alors qu' acides gras libres et glycémie diminuent, l'hypothèse la plus vraisemblable est l'utilisation de ces métabolites au cours du réchauffement et du réveil anesthésique.

5°) L'activité de synthèse des catécholamines est significativement diminuée lors de l'hypothermie du stade circulation extra-corporelle comparée à l'activité observée au stade pré-opératoire.

6°) Il existe deux comportements adrénergiques différents :

- 1'un habituel, où l'adrénalinémie du réveil s'élève de façon significative par rapport à celle du stade opératoire considéré comme le plus agressif.
- 1'autre, propre à la chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle où ce taux ne subit pas de variation significative.

Le Président de la Thèse :

Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 10 octobre 1979

Le Doyen,

TABLE DES MATIERES

PREMIER TOME

INTRODUCTION P 1

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE P 4

CATÉCHOLAMINES ET AGRESSION P 63

PREMIÈRE ÉTUDE P 84

EXPLORATION FONCTIONNELLE DU SYSTÈME ADRÉNO-SYMPATHIQUE LORS DE :

- LA CHIRURGIE DU CARREFOUR AORTIQUE
- LA CHIRURGIE CARDIAQUE SOUS C.E.C.

MATÉRIEL ET MÉTHODES P 84

RÉSULTATS P 102

DEUXIÈME ÉTUDE

EXPLORATION FONCTIONNELLE DU SYSTÈME ADRÉNO-SYMPATHIQUE LORS DES :

- PONTAGES AORTO-CORONARIENS
- SCELLEMENT DES PROTHÈSES DE HANCHE
- CARREFOURS AORTIQUES

MATÉRIEL ET MÉTHODES P 123

RÉSULTATS P 129

CONCLUSIONS P 146

TABLE DES MATIERES

DEUXIÈME TOME

REMARQUES PRÉLIMINAIRES P 147

RÉSULTATS DES EXPLORATIONS ADRÉNO-SYMPATHIQUES P 149

MATÉRIEL ET MÉTHODES ANESTHÉSIQUES P 180

ANALYSES STATISTIQUES PREMIÈRE ÉTUDE P 189
- CARREFOURS AORTIQUES P 189
- CIRCULATION EXTRA-CORPORELLE P 200

MOYENNES ET ÉCARTS-TYPES LORS DES DIFFÉRENTS STADES ET DIFFÉRENTES INTERVENTIONS P 235

ANALYSES STATISTIQUES DEUXIÈME ÉTUDE P 248
- CATÉCHOLAMINES PLASMATIQUES TOTALES P 249
- ADRÉNALINE PLASMATIQUE P 257
- NORADRÉNALINE PLASMATIQUE P 265

BIBLIOGRAPHIE (PAGES 1 À 65) P 274